

MONOGRAPHIE

Capsules ^{Pr}GD-venlafaxine* XR
(chlorhydrate de venlafaxine)
Capsules à libération prolongée (37,5 mg, 75 mg et 150 mg)

ANTIDÉPRESSEUR-ANXIOLYTIQUE

GenMed, une division de Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

*GD est une marque de commerce de Pfizer Canada inc.
GenMed, une division de Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2018

Date de révision:
19 avril 2018

Numéro de contrôle: 214899

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	22
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	50
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	57
SURDOSAGE.....	62
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	63
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	67
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	67
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	68
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	69
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	69
ESSAIS CLINIQUES	70
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	73
TOXICOLOGIE.....	74
BIBLIOGRAPHIE	78
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	81

GD-venlafaxine XR

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Capsules GD-venlafaxine XR : capsules de gélatine dures (37,5, 75 et 150 mg)	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, encre blanche Tek SB-0007P et/ou encre rouge Opacode S-15094/95, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Indications de GD-venlafaxine XR (capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine) :

- *Dépression*
Les capsules à libération prolongée GD-venlafaxine XR sont indiquées dans le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur.

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

L'efficacité des capsules à libération prolongée GD-venlafaxine XR 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 démontrée dans un essai contrôlé par placebo (*voir ESSAIS CLINIQUES – Dépression*).

- *Anxiété généralisée*
Les capsules GD-venlafaxine XR sont indiquées dans le traitement 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 habituellement pas un traitement anxiolytique. L'efficacité à long terme de GD-venlafaxine XR a été évaluée

pendant un maximum de 6 mois dans des essais cliniques contrôlés (*voir ESSAIS CLINIQUES – Anxiété généralisée*).

- *Anxiété sociale (phobie sociale)*

GD-venlafaxine XR est indiqué dans le traitement symptomatique de l'anxiété sociale, aussi appelée phobie sociale.

L'anxiété sociale est caractérisée par une 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 approcher celle d'une attaque de panique. Les situations redoutées sont évitées ou vécues avec une anxiété ou détresse intenses. Si la peur, l'anxiété anticipatoire, la détresse causée par la ou les situations redoutées ou l'évitement de situations sociales ou de performance n'interfèrent pas de façon marquée avec les habitudes ou les activités professionnelles, scolaires ou sociales de la personne, un traitement anxiolytique n'est habituellement pas nécessaire.

L'efficacité des capsules de venlafaxine 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, à dose variable, de 12 semaines, et d'une étude de 6 mois, à doses fixes et variables, menées chez des patients adultes en consultation externe répondant aux critères de la phobie sociale selon le DSM-IV. Ces études, qui ont évalué la venlafaxine à libération prolongée à des doses variant de 75 à 225 mg/jour, ont démontré que la venlafaxine à libération prolongée était significativement plus efficace qu'un placebo pour améliorer le score total à l'échelle LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*), le score de gravité de la maladie à l'échelle CGI (*Clinical Global Impressions*) et le score à l'Inventaire de la phobie sociale (*Social Phobia Inventory*) (*voir ESSAIS CLINIQUES – Anxiété sociale*).

- *Trouble panique*

GD-venlafaxine XR est indiqué dans le traitement symptomatique du trouble panique, avec ou sans agoraphobie, selon la définition du DSM-IV. Le trouble panique est caractérisé par la survenue d'attaques de panique inattendues ainsi que par la crainte d'avoir d'autres attaques, par des préoccupations à propos des implications ou des conséquences des attaques, ou par un changement de comportement important en relation avec les attaques.

Selon le DSM-IV, le trouble panique est caractérisé par des attaques de panique récurrentes et inattendues, soit une période bien délimitée de crainte ou de malaise intenses, durant laquelle au moins quatre des symptômes suivants sont survenus de façon brutale et ont atteint leur acmé en moins de 10 minutes : 1) palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque; 2) transpiration; 3) tremblements ou secousses musculaires; 4) sensations de « souffle coupé » ou impression d'étouffement; 5) sensation d'étranglement; 6) douleur ou gêne thoraciques; 7) nausée ou gêne abdominale; 8) sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement; 9) déréalisation (sentiments d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi); 10) peur de perdre le contrôle de soi; 11) peur de mourir; 12) paresthésies (sensations d'engourdissement ou de picotements); 13) frissons ou bouffées de chaleur.

L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble panique a été démontrée dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de 12 semaines, menés chez des patients adultes en consultation externe atteints de trouble panique (DSM-IV).

L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée pour prolonger le délai de rechute du trouble panique pendant une période allant jusqu'à 6 mois, chez des répondeurs à un traitement initial de 12 semaines a été démontrée dans un essai contrôlé par placebo (*voir* **ESSAIS CLINIQUES – Trouble panique**).

Utilisation prolongée de GD-venlafaxine XR : Le médecin qui choisit d'administrer GD-venlafaxine XR de façon prolongée pour le traitement de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique devrait réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés. Lors des essais de phase II et III, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, et aucun autre rapport clinique n'a fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les jeunes patients. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité au produit chez certaines personnes âgées.

Enfants (moins de 18 ans) : GD-venlafaxine XR (venlafaxine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

CONTRE-INDICATIONS

- **Hypersensibilité :** Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant.

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

GD-venlafaxine XR ne doit pas être administré durant un traitement avec un IMAO ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un IMAO. De même, il ne faut pas entreprendre un traitement par IMAO dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement avec GD-venlafaxine XR.

Des réactions indésirables, parfois graves, ont été observées quand un traitement avec la venlafaxine à libération prolongée a été amorcé peu après l'arrêt d'un IMAO ou quand un traitement par IMAO a commencé peu après l'arrêt de la venlafaxine à libération prolongée. En voici certaines : tremblements, myoclonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, étourdissements, hyperthermie aux caractéristiques évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives et décès. Des patients recevant un IMAO en association avec un antidépresseur aux propriétés

pharmacologiques similaires à celles de la venlafaxine ont présenté des réactions graves, parfois mortelles. Quand il s'agissait d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, ces réactions ont inclus : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements d'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Certains patients ont présenté des manifestations ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques. Une hypothermie sévère et des crises convulsives, parfois mortelles, ont été signalées en association avec l'emploi concomitant d'antidépresseurs tricycliques et d'IMAO. Ces réactions ont également été constatées chez des patients qui commençaient à prendre un IMAO après avoir récemment arrêté de prendre un antidépresseur tricyclique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION

Enfants : données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- **Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents semblent indiquer que l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, par comparaison avec un placebo.**
- **Les petits dénominateurs des données d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux liés au placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les marges d'innocuité relatives des médicaments appartenant à cette classe.**

Adultes et enfants : données additionnelles

- **Des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation ont décrit la survenue de manifestations indésirables sévères de type agitation, accompagnées d'automutilation ou de mal à autrui chez des enfants et des adultes recevant des ISRS ou d'autres antidépresseurs plus récents. L'acathisie ou nervosité psychomotrice, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation sont des manifestations de type agitation. Dans certains cas, ces manifestations sont apparues plusieurs semaines après le début du traitement.**

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation.

Une méta-analyse d'études contrôlées par placebo chez des adultes (18-24 ans) atteints de troubles psychiatriques et prenant des antidépresseurs réalisée par la FDA a montré un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, comparativement au placebo.

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 (*voir SURDOSAGE*).

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Les patients qui prennent GD-venlafaxine XR NE DOIVENT PAS cesser brusquement le traitement en raison du risque d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Symptômes liés à l'arrêt du traitement*). Une fois prise la décision médicale de cesser l'utilisation d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur récent, on recommande, lorsque c'est possible, de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter soudainement le traitement.

Risque de fracture

Selon des études épidémiologiques, le risque de fracture augmente après l'administration de certains antidépresseurs, y compris les ISRS/IRSN. Ce risque serait plus élevé au début du traitement, mais on a également observé un risque accru de fracture à des stades plus avancés du traitement. On doit envisager la possibilité d'une fracture lorsqu'on prend en charge des patients traités par GD-venlafaxine XR. Il faut donc informer les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture que des effets indésirables augmentant le risque de chute, comme des étourdissements et une hypotension orthostatique, peuvent survenir surtout au début du traitement, mais aussi peu de temps après la fin de l'administration du médicament. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il y a une corrélation entre l'administration d'ISRS/IRSN et une perte de densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. En attendant que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité qu'un traitement à long terme avec un ISRS/IRSN, y compris GD-venlafaxine XR, ait un effet sur la densité osseuse, ce qui devrait être pris sérieusement en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque important de fracture.

Généralités

Réactions allergiques

Il faut conseiller aux patients de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée, de l'urticaire ou un phénomène allergique apparenté survient.

Hypertension

Généralités

Des hausses tensionnelles reliées à la dose ont été constatées chez certains patients traités par la venlafaxine. Des rapports de post-commercialisation font également état de rares cas de crise hypertensive ou d'hypertension maligne chez des patients normotensifs ou des patients sous traitement antihypertenseur (*voir* Hypertension sévère aiguë *ci-dessous*).

La prudence est de mise dans les cas où une hausse de la tension artérielle risquerait d'aggraver une affection sous-jacente.

Hypertension sévère aiguë : Des rapports de post-commercialisation ont fait état de hausses tensionnelles sévères nécessitant un traitement immédiat, y compris des cas de crise hypertensive et d'hypertension maligne. Ces rapports comprenaient tant des patients normotensifs que des patients sous traitement antihypertenseur. Toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant de commencer un traitement par la venlafaxine. Il faut mesurer la tension artérielle des patients avant d'instaurer un traitement par la venlafaxine et la surveiller régulièrement durant le traitement. Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes associés à une hypertension sévère aiguë, tels que des maux de tête (particulièrement à l'arrière de la tête ou du cou au lever), des battements du cœur plus forts et possiblement plus rapides, des palpitations, des étourdissements, de la fatigabilité, une vision floue et des douleurs thoraciques.

Hypertension soutenue : Le traitement par la venlafaxine a été associé à une hypertension soutenue (*voir* le tableau 1). Des hausses tensionnelles soutenues pourraient avoir des conséquences néfastes. Par conséquent, on recommande de vérifier la tension artérielle des patients avant le début du traitement par la venlafaxine et régulièrement durant le traitement. En cas d'une hausse soutenue de la tension artérielle pendant le traitement, il faudrait envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, après évaluation des risques et des avantages.

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate

Au cours d'études de pré-commercialisation, le traitement avec les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate a été associé à une augmentation modeste mais soutenue de la tension artérielle. Cette hypertension artérielle était définie comme une tension diastolique, mesurée en position allongée, de ≥ 90 mmHg et supérieure à la valeur initiale de ≥ 10 mmHg à l'occasion de 3 consultations consécutives. Son incidence et la relation dose-effet sont indiquées dans le tableau 1.

TABLEAU 1 : PROBABILITÉ D'UNE HAUSSE SOUTENUE DE LA TADPA

Probabilité de survenue d'une hausse soutenue de la tension artérielle diastolique en position allongée (TADPA) (Études de pré-commercialisation sur le chlorhydrate de venlafaxine dans la dépression)		
Groupe de traitement	Incidence (%) d'une hausse soutenue de la TADPA	
Venlafaxine	Comprimés de venlafaxine à libération immédiate	Capsules GD-venlafaxine XR à libération prolongée
< 100 mg/jour	2	3
101-200 mg/jour	5	2
201-300 mg/jour	6	4
> 300 mg/jour	13	NE*
Placebo	2	0

* Non évaluable

Une analyse des hausses tensionnelles notées chez les patients atteints d'hypertension soutenue et chez les 19 patients dont le traitement a été arrêté à cause d'hypertension (< 1 % du nombre total de patients traités par la venlafaxine) a démontré que la majorité de ces hausses se situaient entre 10 et 15 mmHg pour la TADPA.

Capsules de venlafaxine à libération prolongée

Dépression : Lors d'études de pré-commercialisation contrôlées avec placebo portant sur le traitement de la dépression avec la venlafaxine à libération prolongée, une hausse moyenne finale de < 1,2 mmHg de la tension artérielle diastolique en position allongée (TADPA) sous traitement a été observée chez les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, comparativement à une diminution moyenne de 0,2 mmHg chez les patients traités avec le placebo. Moins de 3 % des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée à des doses de 75 à 300 mg/jour ont présenté une hypertension soutenue (définie comme une tension diastolique, mesurée en position allongée, de ≥ 90 mmHg et supérieure à la valeur initiale de ≥ 10 mmHg à l'occasion de 3 consultations consécutives). Un nombre insuffisant de patients ont reçu des doses de venlafaxine à libération prolongée > 300 mg/jour pour pouvoir évaluer systématiquement l'apparition d'une hausse tensionnelle soutenue. Moins de 1 % des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée dans des études de pré-commercialisation à double insu, contrôlées avec placebo, portant sur la dépression, ont cessé le traitement en raison d'hypertension artérielle, comparativement à 0,4 % des patients traités avec le placebo.

Anxiété généralisée : Lors d'études de pré-commercialisation contrôlées par placebo portant sur le traitement de l'anxiété avec GD-venlafaxine XR à raison de 37,5 à 225 mg/jour, une hausse moyenne finale de 0,4 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients

traités avec GD-venlafaxine XR, comparativement à une diminution moyenne de 0,8 mmHg chez les patients traités avec le placebo.

Anxiété sociale (phobie sociale) : Lors de quatre études de pré-commercialisation contrôlées par placebo portant sur le traitement de l'anxiété sociale par la venlafaxine à libération prolongée à raison de 75 à 225 mg/jour pendant un maximum de 12 semaines, une hausse moyenne finale de 0,9 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, comparativement à une diminution moyenne de 1,6 mmHg chez les patients traités avec le placebo. Dans une étude de pré-commercialisation contrôlée par placebo portant sur le traitement de l'anxiété sociale par la venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 6 mois, une diminution moyenne finale de 0,2 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients recevant une dose fixe de 75 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée et une hausse moyenne de 1,5 mmHg a été signalée chez les patients recevant une dose variable de 150 à 225 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée, comparativement à une diminution moyenne de 0,6 mmHg chez les patients traités avec un placebo.

Chez les patients qui ont reçu 75 à 225 mg de venlafaxine à libération prolongée par jour dans le cadre de toutes ces études, 0,6 % (5/771) ont présenté une hypertension soutenue.

Durant toutes ces études, l'hypertension a justifié l'arrêt du traitement chez 0,6 % (5/771) des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée à raison de 75 à 225 mg/jour.

Trouble panique : Lors d'études de pré-commercialisation contrôlées par placebo portant sur le traitement du trouble panique par la venlafaxine à libération prolongée à raison de 75 à 225 mg/jour pendant un maximum de 12 semaines, une hausse moyenne finale de 0,3 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, comparativement à une diminution moyenne de 1,1 mmHg chez les patients traités avec le placebo.

Chez les patients qui ont reçu 75 à 225 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée dans le cadre de ces études de 12 semaines, 0,9 % (9/973) ont présenté une hypertension soutenue.

Pendant ces études d'une durée maximale de 12 semaines, l'hypertension a justifié l'arrêt du traitement chez 0,5 % (5/1001) des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée.

Syndrome sérotoninergique

Comme tel est le cas avec les autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant menacer la vie du patient, peut apparaître durant un traitement par la venlafaxine, en particulier si elle est administrée avec d'autres agents qui peuvent influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (*voir* Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sérotoninergiques**).

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes à l'arrêt du traitement a été évaluée aussi bien dans les cas de dépression que dans ceux d'anxiété. On a constaté que l'arrêt brusque du traitement ou une diminution soudaine ou graduelle de la dose de venlafaxine à diverses doses étaient associés à l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmentait de pair 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.

Ont été signalés à l'arrêt du traitement : agressivité, agitation, anorexie, anxiété, asthénie, confusion, convulsions, incoordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, dysphorie, fasciculation, fatigue, symptômes grippaux, céphalées, hypomanie, troubles de l'équilibre et de la coordination, insomnie, nausées, cauchemars, nervosité, paresthésies, sensations de choc électrique, troubles sensoriels (y compris sensations ressemblant à des chocs électriques), troubles du sommeil, somnolence, transpiration, acouphène, tremblements, vertiges et vomissements. Le cas échéant, ces symptômes étaient habituellement spontanément résolutifs, mais ils ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. Au cours des études de pré-commercialisation, les symptômes étaient, pour la plupart, d'intensité légère et ont disparu sans traitement.

L'apparition de symptômes à l'arrêt des traitements antidépresseurs étant un phénomène bien connu, il est recommandé, lorsque c'est possible, de réduire graduellement la posologie et de surveiller le patient. L'intervalle entre l'apparition de symptômes et la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement varie entre les patients; les symptômes peuvent survenir la même journée ou plusieurs semaines plus tard (*voir aussi* EFFETS INDÉSIRABLES – Symptômes liés à l'arrêt du traitement; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Arrêt du traitement par la venlafaxine).

Traitement par la venlafaxine pendant la grossesse : effets sur le nouveau-né

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine, à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à un autre antidépresseur récent à la fin du troisième trimestre de leur développement fœtal ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir tout de suite après l'accouchement. Avant d'administrer GD-venlafaxine XR à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Populations particulières, Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse**).

Perturbation psychomotrice

Une certaine altération des capacités psychomotrices a été observée chez des sujets en bonne santé recevant des comprimés de venlafaxine à libération immédiate à une dose fixe de 150 mg/jour. Il faut déconseiller aux patients de manœuvrer des machines dangereuses, y compris conduire une automobile, ou d'entreprendre des tâches exigeant de la vigilance avant d'avoir pu évaluer l'effet du médicament sur leurs propres capacités psychomotrices.

Les précautions qui suivent ont également été relevées.

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour des données animales, voir **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 suffisante chez des patients aux antécédents récents d'infarctus myocardique ou de maladie cardiaque non stabilisée. De tels patients ont en effet été systématiquement écartés de nombreuses études cliniques portant sur le produit, qui doit donc être administré avec prudence à ces patients.

Modifications électrocardiographiques au cours des études cliniques

L'analyse des électrocardiogrammes de 769 patients ayant pris des *comprimés* de venlafaxine à libération immédiate au cours d'études à double insu d'une durée de 4 à 6 semaines a démontré que l'incidence des anomalies de la conduction apparues pendant le traitement actif n'avait pas été différente de l'incidence liée au placebo.

Les électrocardiogrammes de 357 patients qui ont reçu la venlafaxine à libération prolongée et de 285 patients qui ont reçu un placebo dans le cadre d'études à double insu, contrôlées par placebo, de 8 à 12 semaines, sur la *dépression* ont été évalués. Le changement moyen d'intervalle de QT corrigé (QTc) par rapport au départ était plus marqué chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée prenant part à ces études que chez ceux sous placebo (prolongation de 4,7 msec avec la venlafaxine à libération prolongée et diminution de 1,9 msec avec le placebo). La pertinence clinique de ce changement est inconnue. Trois patients sur 705 traités par la venlafaxine à libération prolongée dans des études de phase III ont connu une prolongation de QTc jusqu'à 500 msec durant le traitement. Au départ, cet intervalle était > 450 msec dans les 3 cas.

On dispose des électrocardiogrammes de 815 patients qui ont reçu la venlafaxine à libération prolongée et de 379 patients qui ont reçu un placebo lors d'essais contrôlés avec placebo, à double insu, d'une durée maximale de 6 mois, sur l'*anxiété généralisée*. Le changement moyen QTc par rapport au départ n'était pas significativement différent entre les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée et ceux sous placebo durant ces essais. Chez l'un des 815 patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, l'intervalle QTc est passé de 460 msec, au départ, à 593 msec.

Les électrocardiogrammes de 401 patients qui ont reçu la venlafaxine à libération prolongée et de 444 patients qui ont reçu un placebo dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo, à double insu, de 12 semaines, sur l'*anxiété sociale* ont été évalués. Le changement moyen de QTc par rapport au départ était plus marqué chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée prenant part aux études de 12 semaines que chez ceux sous placebo (prolongation de 4,1 msec

avec la venlafaxine à libération prolongée et diminution de 1,4 msec avec le placebo). On a également évalué les électrocardiogrammes de 101 patients ayant reçu 75 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée, de 96 patients ayant reçu 150 à 225 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée et de 90 patients ayant pris un placebo dans le cadre d'un essai de 6 mois, contrôlé par placebo et à double insu, portant sur l'anxiété sociale. On a observé une diminution moyenne de QT_c par rapport au départ de 0,05 msec chez les patients traités avec 75 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée, une augmentation moyenne de QT_c par rapport au départ de 3,4 msec chez les patients traités avec 150 à 225 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée et une augmentation moyenne de QT_c par rapport au départ de 0,5 msec chez les patients sous placebo dans l'essai de 6 mois sur l'anxiété sociale.

Les électrocardiogrammes de 661 patients qui ont pris la venlafaxine à libération prolongée et de 395 patients qui ont pris un placebo dans le cadre de trois essais contrôlés par placebo, à double insu, de 10 à 12 semaines, sur le *trouble panique* ont été évalués. Le changement moyen de QT_c par rapport au départ était plus marqué chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée prenant part à ces études que chez ceux sous placebo (prolongation de 1,5 msec avec la venlafaxine à libération prolongée et diminution de 0,7 msec avec le placebo).

Aucun cas de mortalité soudaine non expliquée ou d'arythmie ventriculaire grave, qui sont des séquelles cliniques possibles de la prolongation de QT_c, n'a été rapporté dans les études de pré-commercialisation sur la venlafaxine à libération prolongée.

Le rythme cardiaque moyen a augmenté d'environ 3-4 battements par minute au cours du traitement par la venlafaxine dans les essais cliniques sur la *dépression* et l'*anxiété généralisée*. Lors des études sur l'*anxiété sociale*, le changement moyen du rythme cardiaque des patients sous venlafaxine à libération prolongée par rapport au départ était significativement plus élevé que celui des patients sous placebo (une élévation moyenne de 5 battements par minute avec la venlafaxine à libération prolongée et aucun changement avec le placebo).

Durant les études sur le *trouble panique*, le changement moyen du rythme cardiaque par rapport au départ était significativement plus marqué chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée que chez ceux sous placebo (une hausse moyenne de 3 battements par minute avec la venlafaxine à libération prolongée et une baisse moyenne de moins de 1 battement par minute avec le placebo).

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

Allongement de l'intervalle QT_c et torsade de pointes

L'effet de la venlafaxine sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'une étude exhaustive sur l'intervalle QT_c. L'administration d'une dose quotidienne de 450 mg de venlafaxine (à raison de 225 mg deux fois par jour) à des sujets sains n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT_c. Des cas d'allongement de l'intervalle QT_c, de torsade de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite ont été signalés après la commercialisation de la venlafaxine, y compris aux doses thérapeutiques. Il convient de prescrire avec prudence la venlafaxine à des patients atteints d'une

affection cardiovasculaire ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ou encore à ceux qui prennent des agents réputés allonger l'intervalle QT, surtout s'ils sont exposés à un tel risque, notamment en raison de leur âge avancé ou en présence d'un syndrome congénital du QT long, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une hypertrophie cardiaque, d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SURDOSAGE).

Comorbidité

L'expérience clinique de l'emploi de la venlafaxine chez des patients atteints d'une maladie systémique concomitante est limitée. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'administration de venlafaxine à des patients dont le métabolisme ou les réponses hémodynamiques pourraient être modifiés par leur état ou leurs maladies (*voir aussi* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Hypertension**). En raison du risque d'interactions, il est conseillé de demander aux patients quels médicaments d'ordonnance ou en vente libre, quelles plantes médicinales, quels produits naturels ou suppléments alimentaires ils prennent ou sont susceptibles de prendre.

Dépendance et tolérance

Des études *in vitro* ont démontré que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs aux opiacés, aux benzodiazépines, à la phencyclidine (PCP) ou à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). Elle n'exerce pas d'activité notable stimulant le système nerveux central (SNC) chez les rongeurs. Dans des études sur ses effets neuropharmacologiques chez des primates, la venlafaxine n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou déprimeur.

Bien que le risque de consommation abusive de venlafaxine n'ait pas été systématiquement étudié au cours des essais cliniques, aucune toxicophilie n'a été remarquée au cours de ces essais. Il faut cependant noter qu'il est impossible de prévoir, en se fondant uniquement sur l'expérience clinique de pré-commercialisation d'un médicament actif sur le SNC, si cette substance, une fois commercialisée, sera utilisée à mauvais escient ou détournée de son usage normal, ou si elle fera l'objet de consommation abusive. Par conséquent, les médecins devraient évaluer soigneusement leurs patients quant à d'éventuels antécédents de toxicomanie et suivre attentivement les patients présentant de tels risques pour détecter tout signe d'utilisation inadéquate ou abusive de la venlafaxine (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation des doses, toxicophilie).

Système endocrinien et métabolisme

Élévation de la cholestérolémie

Des augmentations cliniquement pertinentes du cholestérol sérique total ont été constatées chez 5,3 % des patients sous venlafaxine et 0,0 % des patients sous placebo qui ont été traités pendant au moins 3 mois lors d'essais contrôlés par placebo, sur des troubles dépressifs majeurs (*voir* **Surveillance et analyses de laboratoire – Élévation de la cholestérolémie**).

En concordance avec ces constatations, des élévations 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 observées pendant des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale et le trouble panique.

Un bilan lipidique complet (soit le dosage du cholestérol et de ses fractions) et l'évaluation des facteurs de risque du patient devraient être envisagés, surtout durant un traitement de longue durée.

Changements d'appétit et de poids

L'anorexie et la perte de poids liées au traitement ont été plus souvent rapportées chez les patients traités avec la venlafaxine que chez les patients traités avec un placebo pendant les essais sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique. Une perte de poids significative, particulièrement chez les patients maigres atteints de dépression ou d'anxiété généralisée, peut être une réaction indésirable au traitement. La venlafaxine n'est pas recommandée comme produit amaigrissant utilisé seul ou en association avec d'autres produits comme la phentermine ou la sibutramine. Étant donné les mécanismes d'action connus, le syndrome sérotoninergique est un effet nocif possible d'une telle association (*voir*

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Médicaments sérotoninergiques).

Appareil digestif

Les résultats d'essais menés chez des volontaires sains ont indiqué des différences quant au profil de tolérabilité gastro-intestinale du médicament selon la forme posologique administrée. En effet, on a observé une diminution de l'incidence et du degré de sévérité de la nausée chez les volontaires sains prenant les capsules de venlafaxine à libération prolongée comparativement aux sujets recevant les comprimés à libération immédiate.

Dans une étude de 12 semaines comparant les comprimés de venlafaxine à libération immédiate aux capsules de venlafaxine à libération prolongée prises une fois par jour, les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont été significativement plus efficaces que les comprimés aux semaines 8 et 12, dans le traitement de la dépression majeure. Selon l'analyse des données concernant l'innocuité, l'incidence de la nausée survenant pendant le traitement et son degré de gravité au fil du temps étaient plus faibles avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée qu'avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate. De plus, l'incidence des vomissements était moins importante avec la venlafaxine à libération prolongée qu'avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

Appareil génito-urinaire

Hyponatrémie

La venlafaxine a été associée à des cas d'hyponatrémie, le plus souvent chez des patients présentant une déplétion volumique ou une déshydratation. Les personnes âgées, les personnes sous diurétiques et les patients présentant une déplétion volumique pourraient être davantage à risque. L'hyponatrémie a semblé réversible à l'arrêt du traitement.

Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD) peuvent apparaître durant un traitement avec la venlafaxine, le plus souvent chez des patients présentant une déplétion volumique ou une déshydratation. Les personnes âgées, les personnes sous diurétiques et les patients présentant une déplétion volumique pourraient être davantage à risque.

Hématologie

Saignements anormaux

La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris GD-venlafaxine XR, peut nuire à l'agrégation plaquettaire et ainsi augmenter le risque d'hémorragie. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque encore davantage. Des comptes rendus de cas et des résultats d'études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) ont mis en évidence une corrélation entre la prise de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les réactions hémorragiques associées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant la vie du patient en danger. Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'hémorragie lié à la prise concomitante de GD-venlafaxine XR et d'AINS, d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire*). La prudence s'impose aussi chez les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex., thrombopénie).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'O-déméthylvenlafaxine (ODV) sont significativement modifiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Un ajustement de la posologie est nécessaire chez ces patients (*voir Posologie recommandée et ajustement posologique – Insuffisance hépatique et Insuffisance rénale*).**

Système immunitaire

La venlafaxine et l'ODV n'ont produit que des effets limités dans les études sur le système immunitaire, qui ont généralement été réalisées avec des doses supérieures à celles requises pour obtenir une action antidépressive chez l'animal.

Système nerveux

Crises convulsives

GD-venlafaxine XR devrait être utilisé avec prudence en cas d'antécédents de crises convulsives, et son administration devrait être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions. Des rapports ont fait état de crises convulsives apparues à l'arrêt du traitement (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Symptômes liés à l'arrêt du traitement, EFFETS INDÉSIRABLES – Symptômes liés à l'arrêt du traitement et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Arrêt du traitement par la venlafaxine*).

Des crises convulsives ont été signalées chez 8 patients sur 3082 (0,3 %) traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate au cours d'études de pré-commercialisation.

Dans 5 de ces 8 cas, les patients recevaient des doses de 150 mg/jour ou moins de venlafaxine à libération immédiate. Aucune crise convulsive n'a été observée chez les 705 patients traités avec les *capsules de venlafaxine à libération prolongée* lors des études de pré-commercialisation sur la dépression, ni chez les 1381 patients traités par la venlafaxine à libération prolongée lors des études de pré-commercialisation sur l'anxiété généralisée, ni chez les 277 patients traités par la venlafaxine à libération prolongée lors des études de pré-commercialisation sur l'anxiété sociale. Pendant les études sur le trouble panique, 1 crise convulsive est survenue chez les 1001 patients traités avec par la venlafaxine à libération prolongée (0,1 %). Cependant, les patients qui présentaient des antécédents de crises convulsives avaient été exclus de la majorité de ces études. La venlafaxine à libération prolongée devrait être utilisée avec prudence en cas d'antécédents de crises convulsives, et son administration devrait être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions.

Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Dans de rares cas, des manifestations évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) sont survenues pendant un traitement par un ISRS, y compris la venlafaxine, en particulier quand le médicament était associé à d'autres médicaments sérotoninergiques (notamment les ISRS, les IRSN, les amphétamines et les triptans), à des médicaments susceptibles de perturber la biotransformation de la sérotonine (dont les IMAO, notamment le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène), à des neuroleptiques/antipsychotiques ou à d'autres antagonistes dopaminergiques. Comme ces syndromes sont susceptibles de menacer la vie du patient, le traitement par la venlafaxine doit être interrompu à l'apparition de divers symptômes évocateurs (tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité neurovégétative [p. ex. tachycardie, tension artérielle instable] accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, anomalies neuromusculaires [p. ex. hyperréflexivité et incoordination], symptômes gastro-intestinaux [p. ex. nausées, vomissements et diarrhée] et changements d'état mental incluant la confusion, l'irritabilité et une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut s'apparenter au SMN. À cause du risque de syndrome sérotoninergique ou de SMN, la venlafaxine ne doit pas être administrée en association avec un inhibiteur de la MAO ni un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être administrée avec prudence aux patients traités par d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou neuroleptiques/antipsychotiques (**voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sérotoninergiques**).

Si le tableau clinique justifie l'administration concomitante de venlafaxine et d'un autre agent susceptible d'influer sur 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 (tel qu'un supplément de tryptophane) n'est pas recommandée.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, GD-venlafaxine XR peut causer une mydriase pouvant entraîner l'apparition d'un glaucome à angle fermé chez les patients dont les angles oculaires sont étroits sur le plan anatomique. Les professionnels de la santé doivent recommander aux patients d'obtenir une aide médicale d'urgence en présence de douleur oculaire, de modifications de la vision, d'enflure ou de rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.

Psychiatrie

Suicide

Le risque d'une tentative de suicide chez les patients gravement déprimés est inhérent à leur maladie et peut persister tant qu'une rémission symptomatique importante n'est pas survenue. Il faut par conséquent assurer la surveillance étroite des patients dès le début du traitement et envisager la possibilité d'une hospitalisation des patients à haut risque.

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 GD-venlafaxine XR qui soit compatible avec un traitement adéquat.

Quand on traite un cas d'anxiété généralisée ou d'anxiété sociale, il faut prendre les mêmes précautions que si on traitait un cas de dépression (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION*).

Insomnie et nervosité

L'insomnie et la nervosité liées au traitement ont été plus souvent rapportées chez les patients traités avec de la venlafaxine que chez ceux sous placebo (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*) au cours des essais sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique, comme le montre le tableau 2.

TABLEAU 2 : Incidence d'insomnie et de nervosité dans les essais contrôlés par placebo, sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique

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

L'insomnie et la nervosité ont chacune mené à l'arrêt du traitement de 0,9 % des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée lors des études sur la dépression.

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

Activation d'une manie/hypomanie

Au cours des études de phases II et III, un accès maniaque ou hypomaniaque est survenu respectivement chez 0,5 % des patients traités avec les *comprimés* de venlafaxine à libération immédiate et chez 0,3 % et 0 % des patients traités avec les *capsules* de venlafaxine à libération prolongée pour la dépression et l'anxiété. Pendant les études de pré-commercialisation sur l'anxiété sociale, 0,2 % des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée ont connu un accès maniaque ou hypomaniaque, mais aucun patient sous placebo n'en a connu. Durant les études de pré-commercialisation sur le trouble panique, 0,1 % des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée et 0,0 % des patients sous placebo ont connu un accès maniaque ou hypomaniaque. Globalement, un tel accès est survenu chez 0,4 % des patients traités avec la venlafaxine. Une manie ou une hypomanie a également été signalée chez un faible pourcentage des patients atteints d'un trouble affectif majeur et traités avec d'autres antidépresseurs déjà commercialisés. Comme tous les antidépresseurs, la venlafaxine à libération prolongée devrait être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.

Un épisode dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. Or les patients atteints de trouble bipolaire risquent davantage de connaître un virage maniaque quand ils sont traités seulement par un antidépresseur. La décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate du patient pour déterminer s'il risque d'être atteint de trouble bipolaire.

Fonction rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min), les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV sont significativement modifiés.

Un ajustement de la posologie est nécessaire chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques – Insuffisance hépatique ou rénale et Posologie recommandée et ajustement posologique – Insuffisance rénale).

Fonction sexuelle et reproduction

Voir EFFETS INDÉSIRABLES et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE – Toxicité sur la fonction de reproduction.

Populations particulières

Femmes enceintes

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

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine, à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à un autre antidépresseur récent à la fin du troisième trimestre de leur développement fœtal ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir tout de suite après l'accouchement. Les données cliniques font état des réactions suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température corporelle, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, exagération des réflexes tendineux, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs constants. Ces manifestations résulteraient soit d'effets toxiques directs de l'administration d'un ISRS ou d'un antidépresseur plus récent soit d'un syndrome lié à l'arrêt du médicament. Il est à noter que dans certains cas, l'ensemble des manifestations s'apparentait au syndrome sérotoninergique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques*). Avant d'administrer GD-venlafaxine XR à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse*).

Femmes qui allaitent : Vu que la venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine, passeraient dans le lait maternel, les mères qui prennent de la venlafaxine ne devraient pas allaiter leur enfant. Si une mère qui allaite prend GD-venlafaxine XR, il faut envisager la possibilité que son nourrisson présente, à l'arrêt de l'allaitement, des symptômes liés à l'arrêt du traitement.

Enfants (moins de 18 ans) : GD-venlafaxine XR (venlafaxine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation*).

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Sur les 2897 patients ayant participé aux essais de phases II et III sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate, 357 (12 %) étaient âgés d'au moins 65 ans. Quarante-trois (4 %) et 77 (6 %) patients traités avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée durant les essais de pré-commercialisation sur la dépression et les essais sur l'anxiété généralisée respectivement étaient âgés de 65 ans ou plus. Dix (1 %) patients des études contrôlées par placebo sur l'anxiété sociale avaient 65 ans ou plus. Seize (2 %) patients des

études contrôlées par placebo sur le trouble panique avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, et aucun autre rapport clinique n'a fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les jeunes patients. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité au produit chez certaines personnes âgées.

Surveillance et analyses de laboratoire

Automutilation

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION*).

Hypertension soutenue et hypertension sévère aiguë

Le traitement par la venlafaxine a été associé à une hypertension soutenue. De plus, des rapports de post-commercialisation ont fait état de hausses tensionnelles sévères nécessitant un traitement immédiat, y compris des cas de crise hypertensive et d'hypertension maligne. Ces rapports comprenaient tant des patients normotensifs que des patients traités sous traitement antihypertenseur. On recommande de vérifier la tension artérielle des patients avant le début du traitement par la venlafaxine et régulièrement durant le traitement.

En cas d'une hausse soutenue de la tension artérielle pendant le traitement, il faudrait envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, après évaluation des risques et des avantages. Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes associés à une hypertension sévère aiguë, tels que des maux de tête (particulièrement à l'arrière de la tête ou du cou au lever), des battements du cœur plus forts et possiblement plus rapides, des palpitations, des étourdissements, de la fatigabilité, une vision floue et des douleurs thoraciques (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Hypertension*).

Élévation de la cholestérolémie

Des augmentations cliniquement pertinentes du cholestérol sérique total ont été constatées chez 5,3 % des patients sous venlafaxine et 0,0 % des patients sous placebo qui ont été traités pendant au moins 3 mois lors d'essais contrôlés par placebo, sur des troubles dépressifs majeurs (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Modifications biologiques – Cholestérol*).

En concordance avec ces constatations, des élévations 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 observées pendant des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale et le trouble panique.

Un bilan lipidique complet (soit le dosage du cholestérol et de ses fractions) et l'évaluation des facteurs de risque du patient devraient être envisagés, surtout durant un traitement de longue durée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux que l'on retrouve en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables fréquemment observés

Durant les essais sur la dépression, les manifestations indésirables le plus fréquemment associées à l'utilisation des comprimés de venlafaxine à libération immédiate et de venlafaxine à libération prolongée (incidence égale à 5 % ou plus) et non observées avec une incidence équivalente chez les patients traités avec le placebo (c'est-à-dire une incidence dans le groupe « comprimés de venlafaxine à libération immédiate/venlafaxine à libération prolongée » équivalant à au moins le double de celle constatée dans le groupe placebo) ont été les suivantes (voir le tableau 4A reprenant les effets dont l'incidence a été de 2 % ou plus) :

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate : asthénie, transpiration, nausées, constipation, anorexie, vomissements, somnolence, sécheresse de la bouche, étourdissements, nervosité, anxiété, tremblements, vision trouble, ainsi qu'anomalies de l'éjaculation ou de l'orgasme et impuissance chez l'homme.

Comprimés de venlafaxine à libération prolongée : rêves anormaux, anorexie, étourdissements, sécheresse de la bouche, nausées, nervosité, somnolence, transpiration, tremblements, ainsi qu'anomalies de l'éjaculation ou de l'orgasme chez l'homme.

Durant les essais sur l'anxiété généralisée, les manifestations indésirables le plus fréquemment associées à l'utilisation de venlafaxine à libération prolongée ont été les suivantes (voir le tableau 5A reprenant les effets dont l'incidence a été de 2 % ou plus) : nausées, sécheresse de la bouche, anorexie, anomalies de l'éjaculation, constipation, transpiration, troubles de la vision, impuissance chez l'homme, vasodilatation, étourdissements, somnolence, baisse de la libido, rêves anormaux, bâillements et tremblements.

Durant les essais sur l'anxiété sociale, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée à une incidence de 5 % ou plus et égale à au moins le double de celle du groupe placebo pour les quatre essais contrôlés par placebo de 12 semaines (tableau 6A) : asthénie, nausées, anorexie, constipation, insomnie, sécheresse de la bouche, somnolence, nervosité, baisse de la libido, tremblements, bâillements, transpiration, troubles de la vision, ainsi qu'anomalies de l'éjaculation, impuissance et anorgasmie chez

l'homme. Durant un essai de 6 mois sur l'anxiété sociale, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée, quelle que soit la dose, à une incidence de 5 % ou plus et égale à au moins le double de celle du groupe placebo (tableau 6B) : asthénie, vasodilatation, anorexie, constipation, nausées, étourdissements, sécheresse de la bouche, baisse de la libido, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, secousses musculaires, pharyngite, bâillements, transpiration, troubles de la vision, ainsi qu'anomalies de l'éjaculation et impuissance chez l'homme et dysménorrhée chez la femme.

Pendant les essais contrôlés par placebo sur le trouble panique, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez les patients sous venlafaxine à libération prolongée à une incidence de 5 % ou plus et égale à au moins le double de celle du groupe placebo (tableau 7) : anorexie, constipation, sécheresse de la bouche, somnolence, tremblements, anomalies de l'éjaculation chez l'homme et transpiration.

Manifestations indésirables ayant justifié l'arrêt du traitement lors des essais cliniques

Dix-neuf pour cent (537/2897) des patients traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et 12 % (88/705) des patients traités avec les comprimés de venlafaxine à libération prolongée dans des études de phases II et III sur la dépression ont abandonné le traitement à cause d'une réaction indésirable. Environ 18 % des 1381 patients qui ont reçu des capsules de venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 8 semaines lors des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété généralisée ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 12 % des 555 patients traités avec un placebo dans ces études. Environ 14 % des 562 patients qui ont reçu des capsules de venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines lors de quatre essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 5 % des 566 patients traités avec un placebo dans ces études. Environ 20 % des 257 patients qui ont reçu des capsules de venlafaxine à libération prolongée dans le cadre d'un essai clinique de 6 mois contrôlé par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 7 % des 129 patients traités avec un placebo dans cette étude. Les manifestations les plus fréquentes (≥ 1 %) qui ont justifié l'arrêt du traitement dans les 5 essais et qui étaient considérées comme liées au médicament (p. ex. les manifestations justifiant l'arrêt du traitement qui se sont produites au moins deux fois plus souvent chez les patients traités avec la venlafaxine que chez ceux traités avec un placebo) figurent au tableau 3.

TABLEAU 3 : EFFETS INDÉSIRABLES (%) AYANT JUSTIFIÉ L'ARRÊT DU TRAITEMENT

	Venlafaxine à libération immédiate dans la dépression (n = 2897)	PLACEBO dans la dépression (n = 609)	Venlafaxine à libération prolongée dans la dépression (n = 705)	PLACEBO dans la dépression (n = 285)	Venlafaxine à libération prolongée dans l'anxiété généralisée (n = 1381)	PLACEBO dans l'anxiété généralisée (n = 555)	Venlafaxine à libération prolongée dans l'anxiété sociale (n = 819)	PLACEBO dans l'anxiété sociale (n=695)
Sur le SNC								
Somnolence	3	1	2	< 1	3	< 1	2	< 1
Insomnie	3	1	< 1	< 1	3	< 1	2	< 1
Étourdissements	3	< 1	2	1	4	2	2	< 1
Nervosité	2	< 1	< 1	1	2	< 1	< 1	0
Anxiété	2	1	< 1	< 1	1 [#]	1	< 1	< 1
Tremblements	< 1	< 1	< 1	< 1	1	0	< 1	< 1
Gastro-intestinaux								
Sécheresse de la bouche	2	< 1	< 1	0	2	< 1	< 1	< 1
Anorexie	1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Nausées	6	1	4	< 1	8	< 1	3	< 1
Vomissements	< 1	< 1	1	0	1	< 1	< 1	0
Génito-urinaires								
Anomalies de l'éjaculation*	3	0	< 1	< 1	< 1	0	< 1	0
Impuissance*	< 1	< 1	0	0	< 1	0	2	0
Autres								
Céphalées	3	1	2 [#]	1	3	< 1	1	< 1
Asthénie	2	< 1	< 1	1	3	< 1	2	< 1
Transpiration	2	< 1	< 1	0	2	< 1	< 1	< 1

* : pourcentages basés sur le nombre de sujets masculins

: taux associé au médicament actif supérieur à 1 %, mais pas le double du taux associé au placebo

Incidence dans les essais contrôlés

Le tableau 4A énumère les manifestations indésirables survenues avec une incidence de 2 % ou plus chez les patients déprimés traités avec la venlafaxine, et apparues moins souvent chez les patients sous placebo.

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate : Les patients ont participé à des études de 4 à 8 semaines contrôlées par placebo dans lesquelles la posologie variait de 75 à 375 mg/jour.

Comprimés de venlafaxine à libération prolongée : Les patients ont participé à des études de 8 à 12 semaines contrôlées par placebo dans lesquelles la posologie variait de 75 à 225 mg/jour.

Le classement de ces manifestations indésirables s'est fait selon une terminologie normalisée, basée sur le dictionnaire COSTART.

Le prescripteur devrait être prévenu que les fréquences rapportées avec l'emploi de venlafaxine à libération prolongée ne peuvent être comparées avec les chiffres provenant des études cliniques sur les comprimés de venlafaxine, qui comprenaient différents traitements, usages et chercheurs. Toutefois, les chiffres mentionnés pour les comprimés de venlafaxine à libération prolongée permettent au prescripteur 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 4A : INCIDENCE (POURCENTAGE¹) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO EN CAS DE DÉPRESSION

Système corporel	Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Organisme dans son ensemble	Céphalées	25	24	26#	33
	Asthénie	12	6	8	7
	Infection	6	5	6#	9
	Frissons	3	< 1	< 1	1
Appareil cardiovasculaire	Vasodilatation	4	3	4	2
	Hausse tensionnelle/hypertension	2	< 1	4	1
	Tachycardie	2	< 1	< 1	< 1
Peau et annexes cutanées	Transpiration	12	3	14	3
	Éruption cutanée	3	2	1	1
Appareil digestif	Nausées	37	11	31	12
	Constipation	15	7	8	5
	Anorexie	11	2	8	4
	Diarrhée	8	7	8#	9
	Vomissements	6	2	4	2
	Dyspepsie	5	4	7#	9
	Flatulence	3	2	4	3
Métabolisme	Perte de poids	1	< 1	3	0
Système nerveux	Somnolence	23	9	17	8
	Sécheresse de la bouche	22	11	12	6
	Étourdissements	19	7	20	9
	Insomnie	18	10	17	11
	Nervosité	13	6	10	5
	Anxiété	6	3	2#	5

TABLEAU 4A : INCIDENCE (POURCENTAGE¹) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO EN CAS DE DÉPRESSION (suite)

Système corporel	Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
	Tremblements	5	1	5	2
	Rêves anormaux	4	3	7	2
	Hypertonie	3	2	1	0
	Paresthésie	3	2	3	1
	Baisse de la libido	2	< 1	3	< 1
	Agitation	2	< 1	3	1
	Dépression	1	1	3	< 1
	Anomalies de la pensée	2	< 1	< 1	1
Appareil respiratoire	Pharyngite	4	4	7	6
	Bâillements	3	0	3	0
Sens	Troubles de la vision	6	2	4	< 1
	Dysgueusie	2	< 1	1	< 1
Appareil génito-urinaire	Anomalies de l'éjaculation/ de l'orgasme	12 ²	< 1 ²	16 ²	< 1 ²
	Impuissance	6 ²	< 1 ²	4 ²	< 1 ²
	Anorgasmie	< 1 ³	< 1 ³	3 ³	< 1 ³
	Pollakiurie	3	2	1	1
	Troubles de la miction	2	< 1	< 1	0

¹ Les manifestations signalées par au moins 2 % des patients traités avec la venlafaxine à libération immédiate/venlafaxine à libération prolongée sont incluses et arrondies au pourcentage le plus proche. Ne sont pas incluses dans ce tableau les manifestations dont l'incidence était égale ou inférieure à celle observée avec le placebo, entre autres : douleur abdominale, blessure accidentelle, anxiété, dorsalgie, bronchite, diarrhée, dysménorrhée, dyspepsie, syndrome grippal, céphalées, infection, douleur, palpitations, rhinite et sinusite.

Incidence associée au médicament actif supérieure à 2 %, mais inférieure à celle associée au placebo.

² Incidence basée sur le nombre de sujets masculins (venlafaxine à libération immédiate : n = 439, placebo : n = 245; venlafaxine à libération prolongée: n = 126, placebo : n = 108)

³ Incidence basée sur le nombre de sujets féminins (venlafaxine à libération immédiate : n = 594, placebo: n = 364; venlafaxine à libération prolongée : n = 231, placebo : n = 177)

Rapport entre les manifestations indésirables et la dose

Une comparaison des taux de manifestations indésirables survenues dans le cadre d'une étude à doses fixes comparant les comprimés de venlafaxine à libération immédiate à 75, 225 et 375 mg/jour avec un placebo dans la dépression a révélé un rapport avec la dose pour certaines des manifestations indésirables le plus souvent associées à la venlafaxine, comme le montre le tableau 4B. Ce tableau énumère les manifestations survenues à une incidence de 5 % ou plus dans au moins un des groupes traités avec la venlafaxine, laquelle incidence était au moins le double de celle associée au placebo pour au moins un groupe traité avec la venlafaxine. Des tests pour déterminer un rapport possible entre ces manifestations et la dose administrée (test de Cochran-Armitage avec une valeur p bilatérale exacte $\leq 0,05$) ont semblé indiquer un rapport avec la dose pour plusieurs manifestations indésirables de cette liste, telles que frissons, hypertension, anorexie, nausées, agitation, étourdissements, somnolence, tremblements, bâillements, transpiration et éjaculation anormale.

TABLEAU 4B : INCIDENCE (POURCENTAGE) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT DANS UN ESSAI COMPARANT DES DOSES CHEZ DES PATIENTS DÉPRIMÉS

Système corporel Terme préféré	Placebo (n = 92)	Comprimés de venlafaxine à libération immédiate (mg/jour)		
		75 (n = 89)	225 (n = 89)	375 (n = 88)
Organisme dans son ensemble				
Douleur abdominale	3,3	3,4	2,2	8
Asthénie	3,3	16,9	14,6	14,8
Frissons	1,1	2,2	5,6	6,8
Infection	2,2	2,2	5,6	2,3
Appareil cardiovasculaire				
Hypertension	1,1	1,1	2,2	4,5
Vasodilatation	0	4,5	5,6	2,3
Appareil digestif				
Anorexie	2,2	14,6	13,5	17
Dyspepsie	2,2	6,7	6,7	4,5
Nausées	14,1	32,6	38,2	58
Vomissements	1,1	7,9	3,4	6,8

TABLEAU 4B : INCIDENCE (POURCENTAGE) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT DANS UN ESSAI COMPARANT DES DOSES CHEZ DES PATIENTS DÉPRIMÉS (suite)

Système corporel Terme préféré	Placebo (n = 92)	Comprimés de venlafaxine à libération immédiate (mg/jour)		
		75 (n = 89)	225 (n = 89)	375 (n = 88)
Système nerveux				
Agitation	0	1,1	2,2	4,5
Anxiété	4,3	11,2	4,5	2,3
Étourdissements	4,3	19,1	22,5	23,9
Insomnie	9,8	22,5	20,2	13,6
Baisse de la libido	1,1	2,2	1,1	5,7
Nervosité	4,3	21,3	13,5	12,5
Somnolence	4,3	16,9	18	26,1
Tremblements	0	1,1	2,2	10,2
Appareil respiratoire				
Bâillements	0	4,5	5,6	8
Peau et annexes				
Transpiration	5,4	6,7	12,4	19,3
Sens				
Troubles de l'accommodation	0	9,1	7,9	5,6
Appareil génito-urinaire				
Anomalies de l'éjaculation/ de l'orgasme	0,0	4,5	2,2	12,5
Impuissance (Nombre d'hommes)	0,0 (n = 63)	5,8 (n = 52)	2,1 (n = 48)	3,6 (n = 56)

Les tableaux 5A et 5B énumèrent les manifestations indésirables qui sont survenues à une incidence de 2 % ou plus chez des patients anxieux traités par la venlafaxine à libération prolongée et moins souvent chez les patients sous placebo.

TABLEAU 5A: INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT DANS DES ESSAIS CLINIQUES NORD-AMÉRICAINS (210 US, 214 US et 218 US), CONTRÔLÉS PAR PLACEBO, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE, DANS L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2} (8-28 SEMAINES, DOSE DE 75-225 mg)

Système corporel	Venlafaxine à libération prolongée	Placebo
Terme préféré	(n = 600)	(n = 328)
Organisme dans son ensemble		
Asthénie	16	10
Blessure accidentelle	5	4
Fièvre	3	2
Frissons	3	< 1
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	8	3
Hypertension	4	3
Tachycardie	3	2
Appareil digestif		
Nausées	46	18
Sécheresse de la bouche	24	9
Diarrhée	16	13
Anorexie	13	3
Constipation	12	6
Vomissements	7	4
Flatulence	3	2
Système nerveux		
Étourdissements	27	13
Somnolence	24	11
Insomnie	24	15
Nervosité	13	8
Baisse de la libido	6	3
Rêves anormaux	6	3
Tremblements	5	2
Hypertonie	4	3
Paresthésie	3	2
Anomalies de la pensée	3	2
Secousses musculaires	3	< 1
Trismus	2	< 1
Confusion	2	< 1

TABLEAU 5A: INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT DANS DES ESSAIS CLINIQUES NORD-AMÉRICAINS (210 US, 214 US et 218 US), CONTRÔLÉS PAR PLACEBO, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE, DANS L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2} (8-28 SEMAINES, DOSE DE 75-225 mg) (suite)

Système corporel Terme préféré	Venlafaxine à libération prolongée (n = 600)	Placebo (n = 328)
Appareil respiratoire		
Bâillements	5	< 1
Toux accrue	4	3
Peau et annexes		
Transpiration	12	2
Sens		
Troubles de la vision	8	1
Appareil génito-urinaire		
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme (chez l'homme) ³	15	0
Anorgasmie (chez l'homme) ³	4	< 1
(chez l'homme) ³	5	< 1
(chez la femme) ⁴	3	0
Pollakiurie	4	2
Impuissance (chez l'homme) ³	6	< 1
Troubles de la miction	2	0
Troubles menstruels (chez la femme) ⁴	3	2

1. Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, sauf celles qui se sont produites aussi souvent ou plus souvent avec le placebo : douleur abdominale, agitation, anxiété, arthralgie, dorsalgie, douleur thoracique, dépression, dyspepsie, syndrome grippal, céphalées, infection, migraine, myalgie, douleur cervicale, douleur, palpitations, pharyngite, éruption cutanée, rhinite, sinusite et acouphène.
2. < 1 % indique une incidence supérieure à zéro mais inférieure à 1 %.
3. Incidence basée sur le nombre de sujets masculins (venlafaxine à libération prolongée : n = 242, pour le placebo : n = 131)
4. Incidence basée sur le nombre de sujets féminins (venlafaxine à libération prolongée : n = 358, pour le placebo : n = 197)

TABLEAU 5B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI COMPARANT DES DOSES (378 EU, 24 SEMAINES) DANS L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2}

Système corporel	-----Venlafaxine à libération prolongée-----			
	Placebo (n = 130)	37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Terme préféré				
Organisme dans son ensemble				
Blessure accidentelle	4	5	5	7
Asthénie	9	11	13	12
Dorsalgie	5	7	5	5
Douleur thoracique	2	5	2	2 [#]
Kyste	0	1	2	0
Syndrome grippal	6	6	5	7
Céphalées	26	28	24	25
Infection	4	9	5	12
Syndrome de sevrage	0	0	0	2
Appareil cardiovasculaire				
Hypertension	2	1	2	5
Migraine	< 1	4	2 [#]	2 [#]
Tachycardie	0	0	2 [#]	2
Vasodilatation	2 [#]	4	2 [#]	4
Appareil digestif				
Anorexie	2 [#]	4	2 [#]	3
Constipation	5	8	13	15
Diarrhée	8	8	7	10
Sécheresse de la bouche	4	6	13	17
Dyspepsie	5	4	6	3
Nausées	14	22	34	42
Vomissements	6	5	8	7
Appareil locomoteur				
Arthralgie	4	4	5	2 [#]
Myalgie	2 [#]	1	< 1	3
Ténosynovite	< 1	2	0	0

TABLEAU 5B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI COMPARANT DES DOSES (378 EU, 24 SEMAINES) DANS L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2} (suite)

		-----Venlafaxine à libération prolongée-----			
Système corporel	Placebo	37,5 mg	75 mg	150 mg	
Terme préféré	(n = 130)	(n = 140)	(n = 134)	(n = 137)	
Système 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	
Baisse de la libido	< 1	3	2 [#]	4	
Nervosité	2 [#]	4	3	3	
Paresthésie	2	1	2	10	
Somnolence	4	1	6	7	
Anomalies de la pensée	0	2	0	0	
Tremblements	0	2	4	4	
Vertiges	< 1	2	2	0	
Appareil respiratoire					
Bronchite	< 1	3	2 [#]	4	
Toux accrue	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 [#]	
Éruption cutanée	2 [#]	< 1	3	2	
Transpiration	5	9	11	18	
Sens					
Troubles de la vision	2 [#]	< 1	8	4	
Conjonctivite	0	4	2 [#]	2 [#]	
Mydriase	0	< 1	< 1	2	
Acouphène	< 1	4	4	3	

TABLEAU 5B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI COMPARANT DES DOSES (378 EU, 24 SEMAINES) DANS L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2} (suite)

Système corporel	Placebo (n = 130)	-----Venlafaxine à libération prolongée-----		
		37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Appareil génito-urinaire				
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme (chez l'homme) ³	0	1	0	2
Anorgasmie (chez l'homme) ³	0	2	0	8
(chez la femme) ⁴	0	0	0	2
Dysménorrhée (chez la femme) ⁴	3	4	1	1
Dysurie	0	< 1	2	2 [#]
Impuissance (chez l'homme) ³	0	2	2	3
Ménorragie (chez la femme) 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 à libération prolongée, et à une incidence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo. Le symbole # indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.
2. < 1 % indique une incidence supérieure à zéro, mais inférieure à 1 %.
3. Incidence basée sur le nombre de sujets masculins (venlafaxine à libération prolongée : n = 60 (37,5 mg), 51 (75 mg), 48 (150 mg); placebo : n = 54).
4. Incidence basée sur le nombre de sujets féminins (venlafaxine à libération prolongée : n = 80 (37,5 mg), 83 (75 mg), 89 (150 mg); placebo : n = 76)

Les tableaux 6A et 6B énumèrent les manifestations indésirables qui sont survenues à une incidence de 2 % ou plus chez les sujets traités par la venlafaxine et moins souvent chez les sujets sous placebo, dans le cadre d'études de 12 semaines et de 6 mois respectivement sur l'anxiété sociale.

TABLEAU 6A : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS DES ESSAIS CLINIQUES (387 EU/CA, 388 EU, 392 US et 393 US) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO, DE COURTE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS L'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2} (12 SEMAINES, DOSE DE 75-225 mg)

Système corporel	Venlafaxine à libération prolongée (n = 562)	Placebo (n = 566)
Terme préféré		
Organisme dans son ensemble		
Asthénie	19	8
Douleur abdominale	6	4
Blessure accidentelle	4	3
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	5	3
Palpitations	3	2 [#]
Vasodilatation	2	1
Appareil digestif		
Nausées	30	9
Anorexie	15	2
Constipation	9	3
Diarrhée	7	5
Dyspepsie	6	5
Vomissements	4	2
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	3	< 1
Système nerveux		
Insomnie	23	8
Somnolence	18	7
Sécheresse de la bouche	15	4
Étourdissements	15	8
Baisse de la libido	9	2
Nervosité	9	4
Tremblements	6	2 [#]
Anxiété	6	4
Agitation	3	1
Rêves anormaux	3	1
Anomalies de la pensée	2	< 1
Secousses musculaires	2	0
Troubles du sommeil	2 [#]	< 1
Trismus	2 [#]	0

TABLEAU 6A : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS DES ESSAIS CLINIQUES (387 EU/CA, 388 EU, 392 US et 393 US) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO, DE COURTE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS L'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2} (12 SEMAINES, DOSE DE 75-225 mg) (suite)

Système corporel	Venlafaxine à libération prolongée (n = 562)	Placebo (n = 566)
Terme préféré		
Appareil respiratoire		
Bâillements	7	< 1
Sinusite	2 [#]	1
Peau		
Transpiration	15	4
Sens		
Troubles de la vision	5	1
Acouphène	2 [#]	< 1
Appareil génito-urinaire		
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme (chez l'homme) ³	12	< 1
(chez la femme) ⁴	2 [#]	< 1
Impuissance ³	7	2 [#]
Anorgasmie (chez l'homme) ³	7	< 1
(chez la femme) ⁴	4	0
Troubles menstruels ⁴	2 [#]	1
Pollakiurie	2 [#]	< 1
<p>1. Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous GD-venlafaxine XR, et à une incidence supérieure à l'incidence respective associée au placebo. Le symbole # indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais arrondie à 2 %.</p> <p>2. < 1 % indique une incidence supérieure à zéro mais inférieure à 1 %.</p> <p>3. Pourcentage basé sur le nombre d'hommes (venlafaxine à libération prolongée = 308, placebo = 284).</p> <p>4. Pourcentage basé sur le nombre de femmes (venlafaxine à libération prolongée = 254, placebo = 282).</p>		

TABLEAU 6B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI CLINIQUE (390 US) CONTRÔLÉ PAR PLACEBO, DE LONGUE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS L'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2} (6 MOIS, DOSE DE 75-225 mg)

Système corporel	-----Venlafaxine à libération prolongée-----		Placebo
	75 mg	150-225 mg	
Terme préféré	(n = 128)	(n = 129)	(n = 129)
Organisme dans son ensemble			
Réaction allergique	< 1	2 [#]	< 1
Asthénie	25	19	11
Dorsalgie	9	5	8
Douleur thoracique	3	2	0
Fièvre	3	0	2
Syndrome grippal	9	4	6
Céphalées	57	45	43
Douleur	9	5	7
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	3	7	4
Palpitations	3	4	< 1
Hypotension orthostatique	2 [#]	< 1	0
Vasodilatation	2	5	2
Appareil digestif			
Anorexie	19	22	3
Constipation	8	9	2
Diarrhée	13	9	10
Dyspepsie	11	12	11
Dysphagie	0	2	0
Flatulence	3	4	2 [#]
Nausées	37	34	10
Vomissements	5	4	3

TABLEAU 6B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI CLINIQUE (390 US) CONTRÔLÉ PAR PLACEBO, DE LONGUE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS L'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2} (6 MOIS, DOSE DE 75-225 mg) (suite)

Système corporel	-----Venlafaxine à libération prolongée-----		Placebo
	75 mg	150-225 mg	
Terme préféré	(n = 128)	(n = 129)	(n = 129)
Sang et système lymphatique			
Ecchymose	< 1	2	0
Métabolisme et nutrition			
Hyperlipémie	2 [#]	0	0
Gain de poids	2	< 1	< 1
Appareil locomoteur			
Crampes aux jambes	2 [#]	< 1	0
Système 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
Sécheresse de la bouche	23	19	6
Insomnie	26	30	16
Baisse de la libido	5	10	2
Hausse de la libido	2 [#]	0	< 1
Nervosité	10	14	6
Paresthésie	4	6	2 [#]
Troubles du sommeil	0	2 [#]	< 1
Somnolence	24	29	14

TABLEAU 6B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI CLINIQUE (390 US) CONTRÔLÉ PAR PLACEBO, DE LONGUE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS L'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2} (6 MOIS, DOSE DE 75-225 mg) (suite)

Système corporel	-----Venlafaxine à libération prolongée-----		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Terme préféré			
Tremblements	2	7	2 [#]
Secousses musculaires	2	5	< 1
Vertiges	< 1	2 [#]	0
Appareil respiratoire			
Asthme	2 [#]	2	0
Dyspnée	2 [#]	< 1	0
Pharyngite	11	9	5
Rhinite	13	6	7
Infection des voies respiratoires supérieures	8	5	7
Bâillements	5	12	0
Peau			
Dermatite de contact	0	2	0
Éruption cutanée	5	< 1	3
Transpiration	10	12	2
Urticaire	< 1	2	0
Sens			
Troubles de la vision	3	7	3
Conjonctivite	< 1	2	0
Mydriase	2 [#]	4	0
Dysgueusie	0	2 [#]	< 1
Acouphène	0	2	< 1

TABLEAU 6B : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'UN ESSAI CLINIQUE (390 US) CONTRÔLÉ PAR PLACEBO, DE LONGUE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS L'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2} (6 MOIS, DOSE DE 75-225 mg) (suite)

Système corporel	-----Venlafaxine à libération prolongée-----		Placebo
	75 mg	150-225 mg	
Terme préféré	(n = 128)	(n = 129)	(n = 129)
Appareil génito-urinaire			
Pollakiurie	0	2 [#]	< 1
Troubles de la miction	2 [#]	2 [#]	0
Anomalies de l'urine	0	2 [#]	0
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme			
(chez l'homme) ³	12	18	1
(chez la femme) ⁴	0	2	0
Aménorrhée ⁴	0	4	0
Anorgasmie			
(chez l'homme) ³	0	3	0
(chez la femme) ⁴	0	4	0
Dysménorrhée ⁴	13	12	5
Impuissance ³	3	8	0
Troubles menstruels ⁴	0	2	0
Métrorragie ⁴	3	0	0
Grossesse non planifiée ⁴	2 [#]	0	0
Spasmes utérins ⁴	2 [#]	0	0
<p>1. Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine à libération prolongée, et à une incidence supérieure à l'incidence respective associée au placebo. Le symbole # indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais arrondie à 2 %.</p> <p>2. < 1 % indique une incidence supérieure à zéro mais inférieure à 1 %.</p> <p>3. Pourcentage basé sur le nombre d'hommes (venlafaxine à libération prolongée à 75 mg = 67, venlafaxine à libération prolongée à 150-225 mg = 79, placebo = 73).</p> <p>4. Pourcentage basé sur le nombre de femmes (venlafaxine à libération prolongée à 75 mg = 61, venlafaxine à libération prolongée à 150-225 mg = 50, placebo = 56).</p>			

Le tableau 7 énumère les manifestations indésirables qui sont survenues à une incidence de 2 % ou plus chez les patients atteints de trouble panique recevant la venlafaxine et qui étaient plus fréquentes chez ces patients que dans le groupe placebo.

TABLEAU 7 : INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS DES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO, DE COURTE DURÉE, SUR LA VENLAFAXINE À LIBÉRATION PROLONGÉE (391-CA/EU, 353-US/CA, 398-EU et 399-CA) DANS LE TROUBLE PANIQUE^{1,2} (10-12 SEMAINES, DOSE DE 37,5-225 mg)

Système corporel Terme préféré	Venlafaxine à libération prolongée (n = 1001)	PLACEBO (n = 662)
Organisme dans son ensemble		
Asthénie	10	8
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	4	3
Vasodilatation	3	2
Tachycardie*	2	< 1
Appareil digestif		
Nausées	21	14
Sécheresse de la bouche	12	6
Constipation	9	3
Anorexie	8	3
Système nerveux		
Insomnie	17	9
Somnolence	12	6
Étourdissements	11	10
Tremblements	5	2
Baisse de la libido	4	2
Vertige*	2	1
Peau		
Transpiration	10	2
Appareil génito-urinaire		
Anomalies de l'éjaculation (chez l'homme) ³	7	< 1
Impuissance (chez l'homme) ³	4	< 1
Anorgasmie (chez l'homme) ³	2	0

¹ Les manifestations indésirables qui sont apparues aussi ou moins souvent avec la venlafaxine à libération prolongée qu'avec le placebo ne figurent pas dans ce tableau. Les voici : douleur abdominale, troubles de la vision, blessure accidentelle, anxiété, dorsalgie, diarrhée, dysménorrhée, dyspepsie, syndrome grippal, céphalées, infection, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite, éruptions cutanées, rhinite et vomissements.

² < 1 % indique une incidence supérieure à zéro mais inférieure à 1 %.

³ Pourcentage basé sur le nombre d'hommes (venlafaxine à libération prolongée = 335, placebo = 238).

* Manifestation survenue à une incidence inférieure à 2 % mais arrondie à 2 %.

Adaptation à certaines manifestations indésirables

Lors d'études de pré-commercialisation menées sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate durant 6 semaines et sur les capsules GD-venlafaxine XR durant 12 semaines, on a observé une adaptation considérable à certaines manifestations indésirables (p. ex. étourdissements et nausées) et moins importante à d'autres manifestations (p. ex. anomalies de l'éjaculation et sécheresse de la bouche), avec la poursuite du traitement. Lors des études sur l'anxiété généralisée, l'incidence des nausées durant les semaines 1 et 2 a été respectivement de 28 % et de 14 % chez les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, et de 6 % et de 4 % chez les patients traités avec le placebo. L'incidence des étourdissements durant les semaines 1 et 2 a été respectivement de 12 % et de 6 % chez les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, et de 4 % et de 4 % chez les patients traités avec le placebo.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

On a constaté que l'arrêt brusque du traitement ou une diminution soudaine ou graduelle de la dose de venlafaxine à diverses doses étaient associés à l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmentait de pair avec la dose et la durée du traitement. Parmi les symptômes signalés à l'arrêt du traitement mentionnons : agressivité, agitation, anorexie, anxiété, asthénie, confusion, convulsions, incoordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, dysphorie, fasciculation, fatigue, symptômes grippaux, céphalées, hypomanie, troubles de l'équilibre et de la coordination, insomnie, nausées, cauchemars, nervosité, paresthésies, sensations de choc électrique, troubles sensoriels (y compris sensations ressemblant à des chocs électriques), troubles du sommeil, somnolence, transpiration, acouphène, tremblements, vertiges et vomissements. Le cas échéant, ces symptômes étaient habituellement spontanément résolutifs, mais ils ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. Au cours des études de pré-commercialisation, les symptômes étaient, pour la plupart, d'intensité légère et ont disparu sans traitement.

À l'arrêt du traitement, il convient de rechercher ces symptômes et d'autres symptômes, peu importe l'indication pour laquelle GD-venlafaxine XR a été prescrit. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient (*pour de plus amples détails, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Symptômes liés à l'arrêt du traitement, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Agressivité ainsi que POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Arrêt du traitement par la venlafaxine*).

Modifications des signes vitaux

Durant des essais cliniques, le traitement avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate a été associé à une augmentation moyenne (calculée sur l'ensemble des groupes de doses) du pouls d'environ 3 battements par minute, comparativement à une absence de modification dans les groupes sous placebo. Il a été associé à des augmentations moyennes de la tension artérielle diastolique de 0,7 à 2,5 mmHg, calculées sur l'ensemble des groupes de doses, comparativement à des diminutions moyennes de 0,9 à 3,8 mmHg dans les groupes sous placebo. La hausse tensionnelle était cependant liée à la dose (*pour les effets sur la tension artérielle, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypertension soutenue*).

Durant des essais cliniques de pré-commercialisation sur la *dépression*, le traitement par les capsules de venlafaxine à libération prolongée durant un maximum de 12 semaines a été associé

à une augmentation moyenne du pouls d'environ 2 battements par minute, comparativement à 1 battement par minute pour le placebo. Il a été associé à des augmentations moyennes de la tension artérielle diastolique de 0,7 à 0,9 mmHg, comparativement à des diminutions moyennes de 0,5 à 1,4 mmHg dans les groupes sous placebo. Durant des essais cliniques de pré-commercialisation, contrôlés par placebo, sur l'*anxiété généralisée*, le traitement par la venlafaxine à libération prolongée durant un maximum de 6 mois a été associé à une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 2 battements par minute, comparativement à moins de 1 battement par minute pour le placebo.

Durant quatre essais cliniques de pré-commercialisation contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale, le traitement par la venlafaxine à libération prolongée d'une durée allant jusqu'à 12 semaines a été associé à une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 3 battements par minute, comparativement à une augmentation d'environ 1 battement par minute pour le placebo. Durant un essai clinique de pré-commercialisation contrôlé par placebo sur l'anxiété sociale, le traitement par la venlafaxine à libération prolongée d'une durée allant jusqu'à 6 mois a été associé à une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 2 battements par minute dans le groupe recevant 75 mg/jour et à une augmentation d'environ 4 battements par minute dans le groupe recevant 150-225 mg/jour, comparativement à une augmentation d'environ 2 battements par minute pour le placebo.

Des changements moyens de la tension artérielle diastolique en position allongée ont également été associés à l'administration de venlafaxine dans les essais sur l'anxiété sociale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* – Hypertension soutenue).

Durant des essais de pré-commercialisation contrôlés par placebo sur le trouble panique, le traitement par la venlafaxine à libération prolongée d'une durée maximale de 12 semaines a été associé à une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 1 battement par minute, comparativement à une baisse de moins de 1 battement par minute pour le placebo. Cet effet dépendait de la dose dans les 2 études à doses fixes. Dans une étude, aucun changement du pouls moyen n'a été observé dans les groupes sous placebo et 75 mg de venlafaxine à libération prolongée, alors qu'une augmentation moyenne de 1 battement par minute a été constatée dans le groupe recevant 150 mg de venlafaxine à libération prolongée. Dans l'autre étude, il y avait une augmentation moyenne de moins de 1 battement par minute dans les groupes sous placebo et 75 mg de venlafaxine à libération prolongée, et une augmentation moyenne de 3 battements par minute dans le groupe traité par 225 mg de venlafaxine à libération prolongée.

Une hypertension soutenue et des changements moyens de la tension artérielle diastolique en position allongée ont également été associés à l'administration de venlafaxine à libération prolongée dans les essais sur le trouble panique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* – Hypertension soutenue).

Modifications biologiques – Cholestérol

Des augmentations cliniquement et statistiquement pertinentes des taux de cholestérol ont été remarquées durant les études sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et les capsules de venlafaxine à libération prolongée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* – **Élévation de la cholestérolémie**).

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate

Les patients traités avec des comprimés de venlafaxine à libération immédiate pendant au moins 3 mois dans le cadre d'essais de prolongation, contrôlés par placebo, de 12 mois, sur des troubles dépressifs majeurs ont présenté une hausse finale moyenne du cholestérol total de 9,1 mg/dL (0,2364 mmol/L), tandis que les patients sous placebo ont affiché une baisse de 7,1 mg/dL (0,1835 mmol/L). Cette hausse dépendait de la durée du traitement pendant l'étude et avait tendance à augmenter avec la dose. Par ailleurs, 5,3 % des patients sous venlafaxine et 0,0 % des patients sous placebo ont présenté une élévation cliniquement pertinente du cholestérol sérique, qui était définie comme suit : 1) une élévation finale du cholestérol sérique ≥ 50 mg/dL (1,2930 mmol/L) par rapport au départ, portant le cholestérol à une valeur ≥ 261 mg/dL (6,7495 mmol/L) ou encore 2) une élévation moyenne du cholestérol sérique ≥ 50 mg/dL (1,2930 mmol/L) par rapport au départ, portant le cholestérol à une valeur ≥ 261 mg/dL (6,7495 mmol/L).

Capsules de venlafaxine à libération prolongée

Dans des études de pré-commercialisation contrôlées par placebo, d'une durée allant jusqu'à 12 semaines et portant sur le trouble dépressif majeur, l'emploi des capsules de venlafaxine (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.

Le traitement par la venlafaxine à libération prolongée pendant des périodes allant jusqu'à 8 semaines et 6 mois dans le cadre d'études de pré-commercialisation contrôlées par placebo sur l'anxiété généralisée a été associé à une élévation 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 affiché 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 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 observées pendant des essais cliniques contrôlés par placebo, sur l'anxiété sociale et le trouble panique.

Un bilan lipidique complet (soit le dosage du cholestérol et de ses fractions) et l'évaluation des facteurs de risque du patient devraient être envisagés, surtout durant un traitement de longue durée.

Les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines durant quatre études de pré-commercialisation contrôlées par placebo sur l'anxiété sociale présentaient une élévation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 8,8 mg/dL (0,227 mmol/L), du cholestérol HDL de 2,3 mg/dL (0,059 mmol/L) et du cholestérol LDL de 5,4 mg/dL (0,139 mmol/L). Les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, à raison de 75 mg/jour, pendant un maximum de 6 mois, lors d'une étude de pré-commercialisation contrôlée par placebo sur l'anxiété sociale, présentaient une diminution finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 0,5 mg/dL (0,013 mmol/L) et

du cholestérol HDL de 1,0 mg/dL (0,025 mmol/L), ainsi qu'une augmentation du cholestérol LDL de 0,2 mg/dL (0,006 mmol/L). Les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée, à raison de 150 à 225 mg/jour, pendant un maximum de 6 mois, lors de la même étude de pré-commercialisation contrôlée par placebo sur l'anxiété sociale, présentaient une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 12,5 mg/dL (0,322 mmol/L), du cholestérol HDL de 1,0 mg/dL (0,026 mmol/L) et du cholestérol LDL de 8,2 mg/dL (0,213 mmol/L).

Les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines durant les essais de pré-commercialisation contrôlés par placebo sur le trouble panique présentaient une élévation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 5,8 mg/dL (0,149 mmol/L), du cholestérol HDL de 1,9 mg/dL (0,050 mmol/L) et du cholestérol LDL de 2,9 mg/dL (0,076 mmol/L). Cet effet dépendait de la dose dans les deux études à doses fixes. Dans l'une d'elles, une diminution moyenne de 2,9 mg/dL (0,07 mmol/L) a été observée dans le groupe du placebo, tandis que des augmentations moyennes de 2,1 mg/dL (0,05 mmol/L) et de 5,1 mg/dL (0,13 mmol/L) ont été constatées dans les groupes recevant des doses de 75 mg et de 150 mg de venlafaxine à libération prolongée respectivement. Dans l'autre étude, on a relevé respectivement une diminution moyenne de 4,8 mg/dL (0,12 mmol/L) dans le groupe du placebo comparativement à des augmentations moyennes de 2,3 mg/dL (0,06 mmol/L) et de 11,5 mg/dL (0,30 mmol/L) dans les groupes traités par la venlafaxine à libération prolongée aux doses de 75 mg et 225 mg.

Modifications électrocardiographiques

L'effet de la venlafaxine sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'une étude exhaustive sur l'intervalle QTc. L'administration d'une dose quotidienne de 450 mg de venlafaxine (à raison de 225 mg deux fois par jour) à des sujets sains n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc. Lors d'une analyse des ECG de 769 patients traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et de 450 patients traités avec un placebo dans le cadre d'études cliniques contrôlées sur la dépression, la seule différence statistiquement significative observée a été une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 4 battements par minute par rapport au départ pour les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

On a analysé les ECG de 357 patients traités par la venlafaxine à libération prolongée et de 285 patients traités avec un placebo dans le cadre d'études cliniques contrôlées sur la dépression, ceux de 815 patients traités par la venlafaxine à libération prolongée et de 379 patients traités avec un placebo pendant un maximum de 6 mois dans des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur l'anxiété généralisée, ceux de 593 patients ayant reçu la venlafaxine à libération prolongée et de 534 patients ayant reçu un placebo pendant un maximum de 12 semaines dans des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur l'anxiété sociale, ainsi que ceux de 661 patients ayant reçu la venlafaxine à libération prolongée et de 395 patients ayant reçu un placebo pendant un maximum de 12 semaines dans des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur le trouble panique. Le changement moyen par rapport au départ dans l'intervalle QT corrigé (QTc) était plus élevé chez les patients traités par la venlafaxine à libération prolongée que chez ceux traités avec un placebo dans les études sur la dépression, l'anxiété sociale et le trouble panique (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Maladies cardiaques**).

Lors d'essais cliniques nord-américains sur l'anxiété généralisée, des réductions moyennes de l'intervalle PR de 3-6 msec ont été associées au traitement par la venlafaxine à libération prolongée; elles représentaient des différences statistiquement significatives par rapport aux augmentations de 1-3 msec observées dans les groupes correspondants sous placebo. L'importance clinique de ces changements n'a pas été élucidée.

Autres manifestations observées avant la commercialisation de la venlafaxine

Pendant l'évaluation des comprimés de venlafaxine à libération immédiate avant leur commercialisation, des doses multiples ont été administrées à 2897 sujets d'études de phase II ou III sur la dépression. Des doses multiples de venlafaxine à libération prolongée ont été administrées à 705 sujets d'études de phase III sur la dépression (et 96 sujets traités avec des comprimés de venlafaxine à libération immédiate), à 1381 sujets d'études de phase III sur l'anxiété généralisée, à 819 sujets d'études de phase III sur l'anxiété sociale et à 1314 sujets d'études de phase III sur le trouble panique. Les conditions et la durée de l'exposition à la venlafaxine dans les deux programmes de développement ont varié considérablement et ont inclus (catégories chevauchantes) des études ouvertes et à double insu, des études contrôlées et non contrôlées, des études sur des patients hospitalisés (comprimés de venlafaxine à libération immédiate seulement) et des patients en consultation externe, ainsi que des études à doses fixes et à doses variables. Les manifestations indésirables associées à cette exposition ont été notées par des chercheurs cliniciens utilisant leur propre terminologie. Par conséquent, il est impossible de fournir une estimation significative de la proportion de sujets souffrant de ces manifestations indésirables sans les grouper au préalable en un nombre réduit de catégories normalisées rassemblant chacune des manifestations indésirables d'un même type.

Dans les énumérations qui suivent, les manifestations indésirables rapportées ont été classifiées à l'aide d'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 formules de venlafaxine et ayant subi la manifestation indésirable précisée à au moins une occasion lors du traitement avec la venlafaxine. Toutes les manifestations signalées ont été incluses, à l'exception de celles déjà citées dans les tableaux 4A (dépression majeure), 4B (dépression majeure, en fonction de la dose), 5A (anxiété généralisée, Amérique du Nord), 5B (anxiété généralisée, Europe), 6A (anxiété sociale, courte durée), 6B (anxiété sociale, longue durée) et 7 (trouble panique), et de celles dont l'imputabilité à l'action du médicament était ténue. Quand, pour un événement particulier, le terme de COSTART était tellement général qu'il n'apportait aucun élément utile d'information, il a été remplacé par un terme plus pertinent. **Il est important de souligner que, même si les manifestations indésirables signalées sont survenues durant un traitement avec la venlafaxine, elles n'étaient pas nécessairement causées par ce traitement.**

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

Organisme dans son ensemble

Fréquentes : douleur thoracique rétrosternale.

Peu fréquentes : œdème angioneurotique, œdème facial, blessure délibérée, malaises, candidose, rigidité cervicale, surdosage, douleur pelvienne, réaction de photosensibilité, 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, artérite, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bigéminie, bloc de branche, fragilité des capillaires, trouble cardiovasculaire (y compris troubles de la valvule mitrale et troubles circulatoires), ischémie cérébrale, maladie coronarienne, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie mucocutanée, infarctus du myocarde, pâleur, allongement des segments QT et QTc, arythmie sinusale, thrombophlébite, varices, insuffisance veineuse.

Appareil digestif

Fréquente : augmentation de l'appétit.

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

Rares : ballonnement abdominal, douleur biliaire, chéilite, cholécystite, cholélithiase, duodénite, spasmes œsophagiens, hématomérose, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gingivale, hépatite, iléite, jaunisse, obstruction intestinale, sensibilité du foie, parotidite, périodontite, rectite, trouble rectal, ptyalisme, tuméfaction des glandes salivaires, selles molles, coloration anormale de la langue.

Système endocrinien

Rares : galactorrhée, goitre, hyperthyroïdisme, hypothyroïdisme, nodule thyroïdien, thyroïdite.

Sang et système lymphatique

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

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

Métabolisme et nutrition

Fréquentes : œdème, augmentation du cholestérol sérique.

Peu fréquentes : augmentation des phosphatases alcalines, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de SGOT (AST), augmentation de SGPT (ALT), soif, SIHAD.

Rares : intolérance à l'alcool, bilirubinémie, augmentation de l'urée, augmentation de la créatinine, diabète sucré, glycosurie, goutte, anomalies de la cicatrisation, hémochromatose,

hypercalciurie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypocholestérolémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, urémie.

Appareil locomoteur

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

Rares : douleur osseuse, crampe musculaire, spasmes musculaires, raideur musculo-squelettique, fracture pathologique, myopathie, ostéoporose, ostéosclérose, fasciite plantaire, polyarthrite rhumatoïde, rupture d'un tendon.

Système nerveux

Fréquente : hypoesthésie.

Peu fréquentes : acathisie/nervosité psychomotrice, ataxie, paresthésie péri-buccale, stimulation du SNC, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperesthésie, hyperkinésie, hypotonie, troubles de l'équilibre et de la coordination, réaction maniaque, myoclonie, névralgie, neuropathie, psychose, syndrome sérotoninergique, crise convulsive, anomalies de la parole, stupeur, idées suicidaires.

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

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

Peau et annexes

Fréquente : prurit.

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

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

Sens

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

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

Appareil génito-urinaire

Fréquente : dysfonctionnement érectile.

Peu fréquentes : albuminurie, cystite, hématurie, leucorrhée*, calcul rénal, douleur rénale, anomalie fonctionnelle rénale, nycturie, douleur mammaire, troubles de la prostate (y compris prostatite, hypertrophie de la prostate et irritabilité de la prostate)*, polyurie, pyurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, miction impérieuse, hémorragie vaginale*, vaginite*.

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

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

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament et non énumérés parmi les effets indésirables observés lors des essais cliniques

Depuis la commercialisation de la venlafaxine, des rapports volontaires ont fait état d'autres manifestations indésirables que celles qui sont mentionnées ci-dessus, qui se sont produites durant un traitement par la venlafaxine et qui sont peut-être sans rapport avec ce traitement. En voici une liste :

Organisme dans son ensemble : anaphylaxie, anomalies congénitales, manifestations qui évoquent 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 et s'est rétabli), syndrome sérotoninergique.

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

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

Système endocrinien : augmentation de la prolactine.

Sang et système lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique, neutropénie, pancytopenie.

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : fracture.

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

Appareil locomoteur : rhabdomyolyse.

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

Appareil respiratoire : pneumopathie interstitielle (y compris éosinophilie pulmonaire).

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

Sens : glaucome à angle fermé, hémorragie oculaire, acouphène.

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

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

Aperçu

La venlafaxine n'a pas de forte liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, son administration à un patient prenant un autre médicament qui a une forte liaison protéinique ne devrait pas causer d'augmentation des concentrations de la fraction libre de l'autre médicament.

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

Quel que soit le médicament, il existe un risque d'interactions par divers mécanismes.

Interactions médicament-médicament

- ***Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Remplacement d'un IMAO par GD-venlafaxine XR 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 actifs sur le SNC. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence dans les cas où une telle association médicamenteuse serait nécessaire.
- ***Médicaments sérotoninergiques***
Étant donné le mécanisme d'action connu de la venlafaxine et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique susceptible de menacer la vie du patient, la prudence est de mise quand la venlafaxine est administrée avec d'autres agents qui peuvent influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (y compris les triptans, les ISRS, d'autres IRSN, le linézolide [antibiotique et IMAO réversible non sélectif; voir **CONTRE-INDICATIONS**], les amphétamines, le lithium, la sibutramine, le fentanyl (et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine) ou des précurseurs de la sérotonine tels que des suppléments de tryptophane. De rares rapports de post-

commercialisation 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) de même qu'un agoniste des récepteurs 5HT₁ (triptan) ou du lithium. Si un traitement concomitant par GD-venlafaxine XR et un ISRS, un IRSN, 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, la sibutramine, le linézolide, le bleu de méthylène [teinture employée lors d'interventions chirurgicales] ou le millepertuis) est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient et de rechercher des manifestations indésirables à court et à long terme (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Changements d'appétit et de poids; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques*).

○ ***Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT***

L'effet de la prise concomitante de venlafaxine et d'autres produits médicinaux susceptibles d'allonger l'intervalle QT sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'a pas été étudié. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un effet additif. Par conséquent, il est déconseillé de prendre de la venlafaxine avec des agents dont l'effet d'allongement de l'intervalle QT a été nettement démontré. Les médicaments dont l'emploi a été lié à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à l'apparition de torsades de pointes sont énumérés ci-dessous, mais la liste n'est pas exhaustive. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains médicaments de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, sertraline, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opiacés (méthadone);
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex., dolasétron, ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);

- inhibiteurs de l'histone déacétylase (vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (salmétérol, formotérol).

○ **Médicaments agissant sur les électrolytes**

Le traitement par la venlafaxine est à proscrire chez les patients qui prennent des médicaments pouvant perturber l'équilibre électrolytique. Exemples de tels médicaments : diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; et corticostéroïdes à fortes doses.

• **Alcool**

Il est possible que la consommation d'alcool aggrave les altérations psychomotrices produites par la venlafaxine. Il faut conseiller aux patients d'éviter l'alcool durant leur traitement par de la venlafaxine.

• **Lithium**

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de 150 mg de venlafaxine administrés à raison de 50 mg toutes les 8 heures n'ont pas été modifiées par l'ajout d'une dose orale unique de 600 mg de lithium, chez 12 sujets masculins en bonne santé. Celles de l'ODV n'ont pas changé non plus. La venlafaxine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lithium (*voir aussi Autres médicaments exerçant une action sur le SNC*).

• **Diazépam**

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de 150 mg de venlafaxine administrés à raison de 50 mg toutes les 8 heures n'ont pas été modifiées par l'ajout d'une dose orale unique de 10 mg de diazépam, chez 18 sujets masculins en bonne santé. Celles 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 déméthyl diazépam. De plus, 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 dans le cadre d'une étude réalisée à l'état d'équilibre pour les deux médicaments, auprès de 18 sujets masculins en bonne santé, a amené 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 %. Cependant, la pharmacocinétique de l'ODV est demeurée inchangée. Dès lors, seule une légère augmentation de l'activité pharmacologique globale de la venlafaxine et de l'ODV est prévue, et aucun ajustement de la posologie ne devrait être nécessaire pour la majorité des adultes sains. Toutefois, chez les patients âgés et chez les patients atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale, l'interaction entre la cimétidine et la venlafaxine est inconnue et pourrait être plus prononcée que chez les sujets en bonne santé. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence chez ces patients.

- Halopéridol**

La venlafaxine administrée à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour chez 24 sujets en bonne santé a diminué de 42 % la clairance totale (Cl/F) d'une seule dose orale de 2 mg d'halopéridol, ce qui a provoqué une augmentation de 70 % de l'ASC de l'halopéridol. De plus, la C_{max} de l'halopéridol a augmenté de 88 % lorsqu'il a été administré avec la venlafaxine, mais sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est demeurée inchangée. On ne connaît pas le mécanisme qui expliquerait cette constatation.
- Imipramine**

La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et de l'imipramine 2-OH. 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 désipramine 2-OH a augmenté d'au moins 2,5 fois (avec la venlafaxine à 37,5 mg q 12 h) et de 4,5 fois (avec la venlafaxine à 75 mg q 12 h). On ne connaît pas l'importance clinique de taux élevés de la désipramine 2-OH.

L'imipramine a partiellement inhibé la formation d'ODV par la CYP2D6. Cependant, la concentration totale des composants actifs (venlafaxine et ODV) n'a pas été affectée par la co-administration d'imipramine, et aucun ajustement de la posologie n'est requis.
- Métoprolol**

L'administration concomitante de venlafaxine (50 mg toutes les 8 heures pendant 5 jours) et de métoprolol (100 mg toutes les 24 heures pendant 5 jours) à des sujets sains dans le cadre d'une étude sur l'interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments a occasionné une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40 % sans que celles de son métabolite actif, le α -hydroxymétoprolol, ne soient modifiées. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Le métoprolol n'a pas changé les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine ou de son métabolite actif, l'ODV (*voir aussi 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 par la CYP2D6 de la rispéridone (administrée en une dose orale unique de 1 mg) en son métabolite actif, la 9-hydroxyrispéridone, ce qui a fait augmenter d'environ 32 % l'ASC de la rispéridone. Par contre, la co-administration de venlafaxine n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone et 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 seule dose orale de 800 mg d'indinavir et une réduction de 36 % de la

C_{\max} d'indinavir. La pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV n'a pas été modifiée par l'indinavir. L'importance clinique de ces observations est inconnue.

- ***Kétoconazole***

Une étude pharmacocinétique sur l'administration de kétoconazole à des métaboliseurs rapides et à des métaboliseurs lents pour la CYP2D6 a permis d'observer des concentrations plasmatiques plus élevées de venlafaxine et d'ODV chez les sujets après l'administration de kétoconazole. La C_{\max} de la venlafaxine a augmenté de 26 % chez les métaboliseurs rapides et de 48 % chez les métaboliseurs lents. La C_{\max} de l'ODV a augmenté de 14 % et de 29 % chez les métaboliseurs rapides et lents respectivement. L'ASC de la venlafaxine a augmenté de 21 % chez les métaboliseurs rapides et de 70 % chez les métaboliseurs lents. L'ASC de l'ODV a augmenté de 23 % et de 33 % chez les métaboliseurs rapides et lents respectivement.

- ***Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)***

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser ce risque d'hémorragie.

Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignement, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Quand le traitement par GD-venlafaxine XR est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux*).

- ***Médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques***

La venlafaxine n'a pas de forte liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, son administration à un patient prenant un autre médicament qui a une forte liaison protéinique ne devrait pas causer d'augmentation des concentrations de la fraction libre de l'autre médicament.

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

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

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

Médicaments qui inhibent les isoenzymes du cytochrome P450

- **Inhibiteurs de la CYP2D6**

Des études in vitro et in vivo indiquent que la venlafaxine est métabolisée en son métabolite actif, l'ODV, par la CYP2D6, l'isoenzyme responsable du polymorphisme génétique observé dans la biotransformation de plusieurs antidépresseurs. Il existe donc un potentiel d'interactions entre la venlafaxine et les médicaments qui inhibent le métabolisme lié à la CYP2D6.

Les interactions médicamenteuses qui réduisent le métabolisme de la venlafaxine en ODV (*voir Imipramine précédemment*) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de venlafaxine et réduire celles du métabolite actif. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la CYP2D6 et de venlafaxine peut réduire le métabolisme de la venlafaxine en ODV et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine ainsi qu'une réduction de celles du métabolite actif. Étant donné que la venlafaxine et son métabolite actif, l'ODV, exercent tous deux une action pharmacologique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la venlafaxine est administrée de manière concomitante avec un inhibiteur de la CYP2D6.

- **Inhibiteurs de la CYP3A3/4**

Des études in vitro indiquent que la venlafaxine est probablement métabolisée en un métabolite de faible importance et moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par la CYP3A3/4. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la CYP3A4 et de venlafaxine peut entraîner une élévation des taux de venlafaxine et d'ODV (*voir Kétoconazole précédemment*). La prudence est donc de mise chez les patients qui reçoivent un inhibiteur de la CYP3A4 et de la venlafaxine de manière concomitante.

- **Inhibiteurs de la CYP2D6 et de la CYP3A3/4**

Les interactions entre la venlafaxine et les inhibiteurs de ces deux isoenzymes à la fois n'ont pas fait l'objet d'étude. Toutefois, on s'attend à ce que l'administration concomitante de venlafaxine et d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine. Puisque les deux voies métaboliques principales de la venlafaxine relèvent de la CYP2D6 et, à un degré moindre, de la CYP3A3/4, l'administration concomitante d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes n'est pas recommandée durant le traitement avec la venlafaxine.

- **CYP3A4**

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

- **CYP1A2**

La venlafaxine n'a pas inhibé la CYP1A2 in vitro. Cette constatation a été confirmée in vivo par une étude clinique portant sur des interactions médicamenteuses pendant

laquelle la venlafaxine n'a pas inhibé le métabolisme de la caféine, un substrat de la CYP1A2.

- **CYP2C9**

La venlafaxine n'a pas inhibé la CYP2C9 in vitro. Cette observation a été confirmée in vivo par une étude clinique portant sur des interactions médicamenteuses pendant laquelle la venlafaxine n'a pas inhibé le métabolisme du tolbutamide, un substrat de la CYP2C9.

- **CYP2C19**

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

Rapports d'interactions médicamenteuses observées depuis la commercialisation

Des rapports ont fait état d'une relation temporelle entre des taux de clozapine élevés et des manifestations indésirables, y compris des crises convulsives, observées après l'ajout de venlafaxine. Selon d'autres rapports, l'administration de venlafaxine à des patients traités par la warfarine a donné lieu à des augmentations du temps de prothrombine, du temps de céphaline ou du RNI.

Électroconvulsivothérapie

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'association d'électrochocs et d'un traitement avec GD-venlafaxine XR.

Interactions médicament-aliment

La nourriture n'exerce pas un effet notable sur l'absorption de la venlafaxine ni sur sa transformation subséquente en ODV.

Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

Comme tel est le cas avec les ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre GD-venlafaxine XR et le millepertuis, une plante médicinale, et pourraient accroître les effets indésirables.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Chez des patients prenant de la venlafaxine, la recherche de phencyclidine (PCP) et d'amphétamines dans l'urine par immunodosage a parfois donné des résultats faussement positifs. Ce phénomène s'explique par le manque de spécificité de cette méthode. L'obtention de résultats faussement positifs peut persister plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la venlafaxine. D'autres méthodes telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse permettent cependant de distinguer la venlafaxine de la PCP et des amphétamines.

Interactions médicament-mode de vie

Altération des capacités cognitives et motrices

Une certaine altération des capacités psychomotrices a été observée chez des sujets en bonne santé recevant des comprimés de venlafaxine à libération immédiate à une dose fixe de 150 mg/jour. Il faut déconseiller aux patients de manœuvrer des machines dangereuses, y compris conduire une automobile, ou d'entreprendre des tâches exigeant de la vigilance avant d'avoir pu évaluer l'effet du médicament sur leurs propres capacités psychomotrices.

Consommation abusive et pharmacodépendance

Dépendance physique et psychologique

Des études in vitro ont démontré que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs aux opiacés, aux benzodiazépines, à la phencyclidine (PCP) ou à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). Elle n'exerce pas d'activité notable stimulant le SNC chez les rongeurs. Dans des études sur ses effets neuropharmacologiques chez des primates, la venlafaxine n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou déprimeur.

Bien que le risque de consommation abusive de venlafaxine n'ait pas été systématiquement étudiée au cours des essais cliniques, aucune toxicophilie n'a été remarquée au cours de ces essais. Il faut cependant noter qu'il est impossible de prévoir, en se fondant uniquement sur l'expérience clinique de pré-commercialisation d'un médicament actif sur le SNC, si cette substance, une fois commercialisée, sera utilisée à mauvais escient ou détournée de son usage normal, ou si elle fera l'objet de consommation abusive. Par conséquent, les médecins devraient évaluer soigneusement leurs patients quant à d'éventuels antécédents de toxicomanie et suivre attentivement les patients présentant de tels risques pour détecter tout signe d'utilisation inadéquate ou abusive de la venlafaxine (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation des doses, toxicophilie).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

- **GD-venlafaxine XR n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION*).**
- **Arrêt du traitement par la venlafaxine**
Lorsque la venlafaxine a été administrée pendant plus d'une semaine, il est généralement recommandé d'en diminuer progressivement la dose pour minimiser le risque d'apparition de symptômes 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 constaté que l'arrêt brusque du traitement ou une diminution soudaine ou graduelle de la dose de venlafaxine à diverses doses étaient associés à l'apparition de nouveaux

symptômes, dont la fréquence augmentait de pair avec la dose et la durée du traitement. Ont été signalés entre autres symptômes : agressivité, agitation, anorexie, anxiété, asthénie, confusion, convulsions, troubles de l'équilibre et de la coordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, dysphorie, fasciculation, fatigue, symptômes grippaux, céphalées, hypomanie, insomnie, nausées, cauchemars, nervosité, paresthésies, sensations de choc électrique, troubles sensoriels (y compris sensations ressemblant à des chocs électriques), troubles du sommeil, somnolence, transpiration, acouphène, vertiges et vomissements. Le cas échéant, ces symptômes étaient habituellement spontanément résolutifs, mais ils ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. Il est donc recommandé, lorsque c'est possible, de diminuer graduellement la posologie de GD-venlafaxine XR et de surveiller le patient. La période nécessaire à la diminution de la posologie peut dépendre de la dose, de la durée du traitement et du patient. Si la venlafaxine est administrée depuis plus de 6 semaines, une période minimale de 2 semaines est recommandée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION et Symptômes liés à l'arrêt du traitement ainsi que EFFETS INDÉSIRABLES – Symptômes liés à l'arrêt du traitement*).

- **Insuffisance hépatique ou rénale**
Un ajustement posologique est nécessaire (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières ci-dessous*).
- **Remplacement d'un IMAO par GD-venlafaxine XR ou vice versa**
Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement avec GD-venlafaxine XR. De plus, au moins 14 jours devraient être alloués après l'arrêt du traitement avec GD-venlafaxine XR avant de commencer un traitement avec un IMAO (*voir CONTRE-INDICATIONS*).
- **Remplacement des comprimés de venlafaxine à libération immédiate par les capsules GD-venlafaxine XR**
Dans le cas des patients déprimés recevant une dose thérapeutique de venlafaxine à libération immédiate, on peut remplacer ce médicament par GD-venlafaxine XR à la dose qui s'en rapproche le plus (en mg/jour); par exemple, on peut passer de 37,5 mg de venlafaxine à libération immédiate deux fois par jour à 75 mg de GD-venlafaxine XR une fois par jour. Toutefois, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

ADULTES

Patients atteints de trouble dépressif majeur

La dose recommandée de GD-venlafaxine XR est de 75 mg/jour, à prendre une 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 4 à 7 jours pour 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 et

la réponse antidépressive pour GD-venlafaxine XR n'ait pas été adéquatement analysé, les patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg peuvent bénéficier d'augmentations 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 patients en consultation externe modérément déprimés. Les augmentations devraient se faire à des intervalles d'environ 2 semaines ou plus, jamais inférieurs à 4 jours. L'expérience est très limitée sur l'emploi de GD-venlafaxine XR à des doses supérieures à 225 mg/jour, ou chez les patients sévèrement déprimés.

Patients atteints d'anxiété généralisée

La dose initiale recommandée de GD-venlafaxine XR est de 37,5 mg/jour, à prendre en une seule prise avec de la nourriture, pendant 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 des intervalles de 4 jours ou plus. La dose maximale recommandée est de 225 mg/jour en une seule prise.

Patients atteints d'anxiété sociale (phobie sociale)

Pour la plupart des patients, la dose initiale recommandée de GD-venlafaxine XR est de 75 mg/jour, à prendre en une seule prise. Dans certains cas, il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour pendant 4 à 7 jours pour permettre au patient de s'adapter à son nouveau médicament avant de passer à 75 mg/jour. Selon la tolérabilité et si le tableau clinique le justifie, on peut augmenter la dose par paliers de 75 mg/jour au maximum, à des intervalles de 4 jours ou plus, jusqu'à concurrence de 225 mg/jour.

Patients atteints de trouble panique

La dose initiale recommandée de GD-venlafaxine XR est de 37,5 mg/jour, à prendre en une seule prise, pendant 7 jours. La dose thérapeutique recommandée est de 75 mg/jour en une seule prise. Même si les études à doses fixes n'ont pas clairement démontré une relation dose-réponse dans le trouble panique, certains patients qui ne répondent pas à 75 mg/jour pourraient bénéficier d'augmentations de la dose jusqu'à concurrence de 225 mg/jour. Au besoin, on peut augmenter la dose par paliers de 75 mg/jour au maximum, à des intervalles de 7 jours ou plus.

Traitement d'entretien, de stabilisation ou prolongé

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la durée optimale du traitement de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique par GD-venlafaxine XR.

Quelle que soit l'indication, pendant un traitement de longue durée, la posologie de GD-venlafaxine XR doit être la dose efficace la plus faible, et la nécessité de poursuivre le 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 au traitement d'entretien est identique à la dose qui a produit la rémission.

Le maintien de l'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée a été démontré dans une étude contrôlée par placebo, durant laquelle des patients qui avaient répondu à un traitement initial de 8 semaines par la venlafaxine à libération prolongée ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose de venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/jour, le matin) pendant 26 semaines de traitement d'entretien (*voir* **ESSAIS CLINIQUES – Dépression**).

On ignore si la dose de GD-venlafaxine XR nécessaire au traitement d'entretien est identique à la dose nécessaire pour produire une réponse initiale. On doit réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer si le traitement d'entretien reste nécessaire et la dose appropriée.

Anxiété sociale

En ce qui concerne l'anxiété sociale, nous n'avons pas de données sur l'efficacité du traitement par la venlafaxine à libération prolongée pendant plus de 6 mois. La nécessité de poursuivre le traitement des patients atteints d'anxiété sociale dont l'état s'est amélioré avec GD-venlafaxine XR devrait être réévaluée périodiquement.

Trouble panique

Lors d'une étude sur le trouble panique, dans laquelle les patients qui avaient répondu à la venlafaxine à libération prolongée durant les 2 dernières semaines d'un traitement initial de 12 semaines ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose de venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/jour) durant un traitement d'entretien de 6 mois, le délai de rechute était significativement plus long chez les patients qui ont poursuivi le traitement par la venlafaxine à libération prolongée que chez ceux qui sont passés au placebo.

Populations particulières

Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine à libération immédiate ou à la venlafaxine à libération prolongée, à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à un autre antidépresseur récent à la fin du troisième trimestre de leur développement fœtal ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par sonde (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes**). Avant d'administrer GD-venlafaxine XR à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement.

Comme des symptômes peuvent apparaître à l'arrêt du traitement, une fois qu'on a décidé de mettre fin au traitement par GD-venlafaxine XR, il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter soudainement le traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes liés à l'arrêt du traitement**).

Personnes âgées

Aucune modification de la posologie en raison de l'âge n'est recommandée chez les patients âgés. Cependant, comme avec n'importe quel médicament antidépresseur, anxiolytique ou

médicament utilisé pour traiter l'anxiété sociale ou le trouble panique, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés, et ce, particulièrement si on augmente la dose.

Enfants

GD-venlafaxine XR n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation*).

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 qui sont observées chez les patients atteints de cirrhose hépatique par rapport aux sujets normaux (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance hépatique*), il faudrait diminuer d'environ 50 % la dose totale quotidienne administrée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour. En raison des variations interindividuelles de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'individualiser la dose. Comme il existe de grandes variations interindividuelles de la clairance en présence de cirrhose, il peut être nécessaire de réduire la dose de plus de 50 % et souhaitable de l'individualiser dans certains cas.

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 qui sont 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 faudrait 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). Pour ces types de patients, il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour. Comme il existe de grandes variations interindividuelles de la clairance en présence d'insuffisance rénale, il peut être souhaitable d'individualiser la dose.

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose, il ne faut pas compenser en doublant la dose suivante. On doit prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Administration

À prendre avec de la nourriture une fois par jour, le matin ou le soir.

SURDOSAGE

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate

Quatorze cas de surdosage aigu avec les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate, seuls ou en association avec d'autres médicaments ou de l'alcool, ont été signalés parmi les patients participant aux études de pré-commercialisation. La majorité de ces cas concernaient l'ingestion d'une dose totale de venlafaxine qui, selon les estimations, ne dépassait pas plusieurs fois la dose thérapeutique usuelle. Les 3 patients ayant pris les doses les plus fortes auraient ingéré environ 6,75 g, 2,75 g et 2,5 g. Les pics plasmatiques de venlafaxine qui en ont résulté pour les 2 derniers patients ont été respectivement de 6,24 et 2,35 µg/mL, avec des pics de 3,37 et 1,30 µg/mL pour la O-déméthylvenlafaxine. Les taux plasmatiques de venlafaxine du patient ayant ingéré 6,75 g de venlafaxine n'ont pas été déterminés. Les 14 patients se sont rétablis sans séquelles. La plupart d'entre eux n'ont signalé aucun symptôme. Chez les autres, la somnolence a été le symptôme le plus souvent signalé. Le patient ayant ingéré 2,75 g de venlafaxine a présenté 2 crises convulsives généralisées et un allongement du segment QTc jusqu'à 500 msec, comparativement à une valeur initiale de 405 msec. Une légère tachycardie sinusale a été observée chez 2 autres patients.

Capsules de venlafaxine à libération prolongée

Parmi les patients ayant participé à l'évaluation des capsules de venlafaxine à libération prolongée avant leur commercialisation, on a relevé 2 cas de surdosage aigu avec la venlafaxine 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 venlafaxine 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 a pris 2,85 g de venlafaxine à libération prolongée et a rapporté une paresthésie au niveau des quatre membres, mais il s'est rétabli sans séquelles. Pendant les essais sur l'anxiété, 2 cas de surdosage aigu avec la venlafaxine à libération prolongée ont été enregistrés. Un patient a pris 0,75 g de venlafaxine 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 venlafaxine 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 à la venlafaxine à libération prolongée n'a été rapporté pendant les essais sur l'anxiété sociale. Deux cas de surdosage aigu à la venlafaxine à libération prolongée ont été signalés durant les essais sur le trouble panique. Un patient a pris 0,675 g de venlafaxine à libération prolongée une fois et l'autre patient, 0,45 g de venlafaxine à libération prolongée pendant 2 jours. Aucun signe ni symptôme n'en ont résulté, et aucune mesure thérapeutique n'a été prise.

Données de post-commercialisation relatives à la venlafaxine à libération prolongée (forme posologique inconnue)

Les cas de surdosage rapportés depuis la commercialisation de la venlafaxine sont survenus principalement en association avec d'autres médicaments ou de l'alcool. Les manifestations les plus fréquentes qu'ils ont entraînées sont une tachycardie, une perte de conscience (allant de la somnolence au coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Parmi les autres

manifestations signalées, mentionnons : des changements électrocardiographiques (par ex. allongement de QT, bloc de branche, allongement de QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, une élévation différée des concentrations plasmatiques de créatine kinase, de la rhabdomyolyse, de la nécrose hépatique, un syndrome sérotoninergique, des vertiges et des décès. Il convient de faire un suivi des taux d'enzymes musculaires chez les patients présentant un surdosage avec la venlafaxine afin de déceler les manifestations précoces de rhabdomyolyse et d'instaurer le traitement approprié. Des rapports de post-commercialisation (dans lesquels les quantités ingérées sont précisées) font état de cas mortels de surdosage par la venlafaxine seule à des doses aussi faibles qu'environ 1 gramme.

D'après des études rétrospectives publiées, le surdosage de la venlafaxine pourrait être associé à un risque accru de mortalité comparativement à ce qui est observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais à un risque moindre par rapport aux antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont démontré que le fardeau des facteurs de risque de suicide était plus lourd chez les patients traités par la venlafaxine que chez ceux recevant des ISRS. On ignore dans quelle mesure le risque accru d'issue mortelle qui a été observé est attribuable à la toxicité de la venlafaxine en surdosage plutôt qu'à certaines caractéristiques des patients traités. 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

Traitement du surdosage

Le traitement devrait comporter les mesures générales employées dans les cas de surdosage avec n'importe quel antidépresseur. Il faut dégager les voies respiratoires, oxygéner et ventiler le patient. Il est recommandé de surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. Un traitement symptomatique et un traitement de soutien général sont aussi recommandés. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. Il peut être indiqué de procéder à un lavage gastrique au moyen d'un gros tube orogastrique creux tout en protégeant, au besoin, les voies respiratoires, si le surdosage est récent ou si le patient est symptomatique. Du charbon activé doit être administré. Par contre, vu l'importance du volume de distribution du chlorhydrate de venlafaxine, le recours aux méthodes de diurèse forcée, de dialyse, d'hémoperfusion et d'exsanguino-transfusion est probablement inutile. Aucun antidote spécifique de la venlafaxine n'est connu.

En cas de traitement d'un surdosage, le médecin devrait envisager la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Le mécanisme responsable de l'action antidépressive de la venlafaxine chez l'être humain semble être associé au fait qu'elle potentialise l'activité de neurotransmetteurs dans le système nerveux central (SNC). Des études précliniques ont démontré que la venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs puissants du recaptage neuronal de la sérotonine et de la noradrénaline, et de faibles inhibiteurs du recaptage de la dopamine.

Pharmacodynamie

La venlafaxine et l'ODV n'ont pas, in vitro, une affinité notable pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques et α_1 -adrénergiques. C'est l'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs qui serait associée aux différents effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires observés avec d'autres psychotropes. La venlafaxine et l'ODV ne présentent pas d'activité inhibitrice de la monoamine-oxydase (IMAO).

Pharmacocinétique

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate

La venlafaxine est bien absorbée, et sa concentration plasmatique atteint son pic environ 2 heures après la prise du médicament. La venlafaxine est très fortement métabolisée, et la concentration plasmatique d'ODV atteint son pic environ 4 heures après la prise du médicament. Après l'administration de doses uniques de 25 à 75 mg, les pics plasmatiques moyens (\pm écart type) de venlafaxine varient respectivement entre 37 ± 14 et 102 ± 41 ng/mL, et sont atteints en 2 ± 1 heures, tandis que les pics correspondants d'ODV sont compris entre 61 ± 13 et 168 ± 37 ng/mL et sont atteints en 4 ± 2 heures. Environ 87 % d'une dose unique de venlafaxine est excrétée dans l'urine dans les 48 heures sous forme de venlafaxine inchangée (5 %), d'ODV non conjuguée (29 %), d'ODV conjuguée (26 %) ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %), et 92 % de la dose radioactive est excrétée dans les 72 heures. Par conséquent, l'élimination rénale de la venlafaxine et de ses métabolites demeure la principale voie d'excrétion.

Capsules GD-venlafaxine XR

Après l'administration de capsules à libération prolongée GD-venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine), les concentrations plasmatiques de venlafaxine et d'ODV atteignent respectivement leur pic en $6,0 \pm 1,5$ et $8,8 \pm 2,2$ heures. Le taux d'absorption de la venlafaxine administrée sous forme de capsules GD-venlafaxine XR est plus faible que son taux d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après l'administration de GD-venlafaxine XR (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures) observée après l'administration d'un comprimé de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate.

Profil pharmacocinétique après administration répétée (comprimés de venlafaxine à libération immédiate et capsules de venlafaxine à libération prolongée)

Les concentrations à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV dans le plasma ont été atteintes après 3 jours d'administration répétée de la dose. La clairance de la venlafaxine est légèrement plus basse (de 15 %) après l'administration de doses multiples qu'après celle d'une dose unique.

La cinétique de la venlafaxine et de l'ODV suit une courbe à peu près linéaire pour un éventail de doses variant de 75 à 450 mg/jour.

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

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

Lorsque des doses quotidiennes égales de venlafaxine ont été administrées sous forme de comprimés de venlafaxine à libération immédiate ou de capsules à libération prolongée, l'exposition (aire sous la courbe de concentration, ASC) à la venlafaxine et à l'ODV était similaire pour les deux traitements et la fluctuation des concentrations plasmatiques était légèrement plus faible après l'administration des capsules à libération prolongée. Par conséquent, les capsules de venlafaxine à libération prolongée donnent lieu à une absorption plus lente, mais au même degré d'absorption (c.-à-d. l'ASC) que les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

Les résultats d'essais menés chez des volontaires sains ont indiqué des différences quant au profil de tolérabilité gastro-intestinale du médicament selon la forme posologique administrée. En effet, on a observé une diminution de l'incidence et du degré de sévérité de la nausée chez les volontaires sains prenant les capsules de venlafaxine à libération prolongée comparativement aux sujets recevant les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

La venlafaxine et l'ODV ont respectivement 27 et 30 % de liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'administration de la venlafaxine à un patient prenant un autre médicament qui a une forte liaison protéinique ne devrait pas causer de plus grandes concentrations de la fraction libre de l'autre médicament. À la suite de l'administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre de la venlafaxine est de $4,4 \pm 1,9$ l/kg, démontrant que la venlafaxine se distribue bien au-delà de l'eau corporelle totale.

Absorption : La venlafaxine est bien absorbée; après l'administration de capsules à libération prolongée GD-venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine), les concentrations plasmatiques de venlafaxine et d'ODV atteignent respectivement leur pic en $6,0 \pm 1,5$ et $8,8 \pm 2,2$ heures. Le taux d'absorption de la venlafaxine administrée sous forme de capsules GD-venlafaxine XR est plus faible que son taux d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après l'administration de GD-venlafaxine XR (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures) observée après l'administration d'un comprimé de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate. 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'état d'équilibre de la venlafaxine est de $4,4 \pm 1,9$ l/kg, démontrant que la venlafaxine se distribue bien au-delà de l'eau corporelle totale. La venlafaxine et l'ODV ont respectivement 27 et 30 % de liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'administration de la venlafaxine à un patient prenant un autre médicament qui a une forte liaison protéinique ne devrait pas causer de plus grandes concentrations de la fraction libre de l'autre médicament.

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

Élimination : Environ 87 % d'une dose unique de venlafaxine est excrétée dans l'urine dans les 48 heures sous forme de venlafaxine inchangée (5 %), d'ODV non conjuguée (29 %), d'ODV conjuguée (26 %) ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %), et 92 % de la dose radioactive est excrétée dans les 72 heures. Par conséquent, l'élimination rénale de la venlafaxine et de ses métabolites demeure la principale voie d'excrétion.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de la venlafaxine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. GD-venlafaxine XR (venlafaxine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Des analyses pharmacocinétiques menées auprès de 547 patients traités avec la venlafaxine dans le cadre de trois études portant sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont indiqué que l'âge n'affecte pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Une diminution de 20 % de la clairance de l'ODV a été observée chez les sujets de plus de 60 ans, ce qui est peut-être attribuable à la diminution de la fonction rénale généralement liée au vieillissement. Un ajustement de la posologie en fonction de l'âge ou du sexe n'est généralement pas nécessaire.

Sexe : Des analyses pharmacocinétiques menées auprès de 547 patients traités avec la venlafaxine dans le cadre de trois études portant sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont indiqué que le sexe n'affecte pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Un ajustement de la posologie en fonction de l'âge ou du sexe n'est généralement pas nécessaire.

Insuffisance hépatique : Dans une étude menée chez 9 patients atteints de cirrhose hépatique, les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV étaient significativement modifiés. La demi-vie d'élimination de la venlafaxine était prolongée d'environ 30 %, avec une clairance diminuée d'environ 50 % chez les patients cirrhotiques par rapport aux sujets normaux. La demi-vie d'élimination de l'ODV était prolongée d'environ 60 %, avec une clairance diminuée d'environ 30 % chez les patients cirrhotiques comparativement aux sujets normaux.

Un haut degré de variabilité entre les sujets a été observé. Trois patients atteints de cirrhose sévère présentaient 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 insuffisants hépatiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).**

Insuffisance rénale : Dans une étude portant sur des patients atteints de troubles modérés ou sévères de la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min), la demi-vie d'élimination de la venlafaxine était prolongée de 50 %, avec une clairance diminuée d'environ 24 %, comparativement aux sujets normaux. La demi-vie d'élimination de l'ODV était prolongée d'environ 40 %, sans modification de la clairance.

Chez des patients dialysés, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine était prolongée d'environ 180 %, avec une diminution de clairance d'environ 57 %. Chez ces mêmes patients, la demi-vie d'élimination de l'ODV était prolongée d'environ 142 %, avec une diminution de clairance d'environ 56 %, comparativement aux sujets normaux.

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

Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Polymorphisme génétique : Les concentrations plasmatiques de venlafaxine étaient plus élevées chez les métaboliseurs lents pour la CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides. En raison du fait que l'exposition totale (ASC) à la venlafaxine et à l'ODV était similaire dans des groupes de métaboliseurs lents et de métaboliseurs rapides, il n'est pas nécessaire d'avoir des schémas posologiques différents de venlafaxine pour ces deux groupes.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conservez les capsules à la température ambiante (15 à 30 °C), au sec.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules à libération prolongée ^{Pr}GD-venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) sont distribuées en flacons de 15, 90 ou 100 capsules, dans les concentrations suivantes (*exprimées en mg de venlafaxine*) :

- 37,5 mg** Capsule en gélatine dure avec capuchon gris et corps de couleur pêche, marquée de « W » et de « Effexor XR » sur le capuchon et du chiffre « 37.5 » sur le corps, à l'encre rouge.
- 75 mg** Capsule en gélatine dure avec capuchon et corps de couleur pêche, marquée de « W » et de « Effexor XR » sur le capuchon et du chiffre « 75 » sur le corps, à l'encre rouge.
- 150 mg** Capsule en gélatine dure avec capuchon et corps de couleur orange foncé, marquée de « W » et de « Effexor XR » sur le capuchon et du chiffre « 150 » sur le corps, à l'encre blanche.

L'apparence de ces capsules est une marque de commerce de Wyeth Canada.

Composition

Ingrédient médicamenteux
Chlorhydrate de venlafaxine

Ingrédients non médicamenteux
Éthylcellulose, NF
Gélatine, NF
Hydroxypropylméthylcellulose, USP
Oxyde de fer, NF
Cellulose microcristalline, NF
Dioxyde de titane, USP
Encre blanche Tek SB-0007 et/ou rouge Opacode S-15094/95
Talc, USP

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

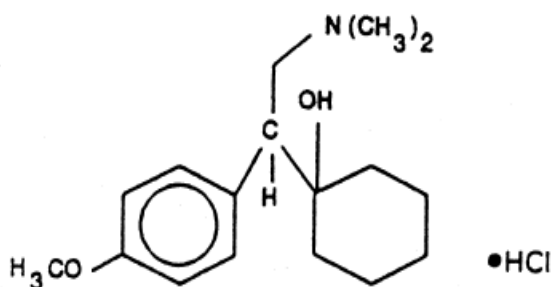
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de venlafaxine

Nom chimique : Chlorhydrate de (R/S)-1-[2-diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl) éthyl] cyclohexanol;
ou
chlorhydrate de (±)-1-[α [(diméthylamino)méthyl]-p-méthoxy-benzyl] cyclohexanol

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé

Solubilité :

Dans l'eau : 540, 542, 501 et 21,6 mg/mL à un pH de 1,0, 5,38, 7,09 et 7,97

Dans l'éthanol : 91,7 mg/mL

Dans le propylèneglycol : 200 mg/mL

Dans la glycérine : 115 mg/mL

Valeur de pKa : 9,4

ESSAIS CLINIQUES

DÉPRESSION

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate

L'efficacité des comprimés de venlafaxine à libération immédiate dans le traitement de la dépression a été établie dans des études contrôlées de 6 semaines chez des patients en consultation externe dont le diagnostic correspondait de très près à la dépression majeure selon le DSM-II ou le DSM-III-R et dans une étude contrôlée de 4 semaines avec des patients hospitalisés répondant aux critères diagnostiques de la dépression majeure avec caractéristiques mélancoliques.

Dans une étude de longue durée, des patients en consultation externe qui avaient rempli les critères de la dépression majeure, récurrente selon le DSM-III-R, et présenté une « réponse »* aux comprimés de venlafaxine à libération immédiate (100 à 200 mg/jour en deux prises fractionnées) durant un traitement initial de 26 semaines et dont l'« amélioration »* s'était maintenue ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose de venlafaxine à libération immédiate. Une « rechute »* a été recherchée chez ces patients pendant une période de suivi pouvant atteindre 52 semaines. Le taux de rechute a été significativement plus faible chez les patients qui ont continué à prendre les comprimés de venlafaxine à libération immédiate pendant les 52 semaines de suivi que chez les patients sous placebo.

**Aux fins de cette étude,*

une « réponse » était définie comme le score total HAMD-21 ≤ 12 à l'évaluation du 56^e jour;

une « amélioration » signifiait que les critères suivants étaient remplis du 56^e au 180^e jour : (1) aucun score total HAMD-21 ≥ 20 , (2) pas plus de 2 scores totaux HAMD-21 > 10 et (3) aucun score de sévérité de la maladie à l'échelle CGI ≥ 4 (modérément malade);

une « rechute » était survenue quand le score de sévérité de la maladie à l'échelle CGI était ≥ 4 durant la période à double insu.

Capsules de venlafaxine à libération prolongée

L'efficacité des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine comme traitement de la dépression a été établie dans deux études à court terme, à doses variables, contrôlées par placebo, chez des patients adultes en consultation externe répondant aux critères de la dépression majeure selon le DSM-III-R ou le DSM-IV. Dans une étude de 8 semaines, on a utilisé des doses de venlafaxine à libération prolongée allant de 75 à 225 mg/jour (la dose moyenne pour les patients ayant terminé l'étude était de 177 mg/jour) et, dans une étude de 12 semaines, on a utilisé des doses de venlafaxine à libération prolongée allant de 75 à 150 mg/jour (la dose moyenne pour les patients ayant terminé l'étude était de 136 mg/jour). Dans ces deux études, la venlafaxine à libération prolongée s'est révélée supérieure au placebo pour les critères suivants : le score total à l'échelle HAM-D, l'item « humeur dépressive » à l'échelle HAM-D, le score total MADRS, les scores de sévérité de la maladie et d'amélioration globale à l'échelle CGI. Dans ces deux études, la venlafaxine à libération prolongée a été significativement plus efficace que le placebo pour 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 aux capsules de venlafaxine à libération prolongée prises une fois par jour, les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont été significativement plus efficaces que les comprimés aux semaines 8 et 12, dans le traitement de la dépression majeure. Selon l'analyse des données concernant l'innocuité, l'incidence de la nausée survenant pendant le traitement et son degré de gravité au fil du temps étaient plus faibles avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée qu'avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate. De plus, l'incidence des vomissements était moins importante avec la venlafaxine à libération prolongée qu'avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

Dans une étude de longue durée, des patients en consultation externe qui avaient rempli les critères du trouble dépressif majeur selon le DSM-IV et présenté une « réponse »* aux capsules de venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/jour, le matin) durant un essai ouvert de 8 semaines ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose de venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 26 semaines, durant lesquelles une « rechute »* était recherchée. Le taux de « rechute »* a été significativement plus faible chez les patients qui ont continué à prendre la venlafaxine à libération prolongée que chez ceux sous placebo.

**Aux fins de cette étude,*

une « réponse » durant l'essai ouvert était définie comme le score de sévérité de la maladie à l'échelle CGI ≤ 3 et le score total HAMD-21 ≤ 10 à l'évaluation du 56^e jour;

une « rechute » durant la période à double insu était définie comme suit :

(1) l'apparition d'un nouvel épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV et le score de sévérité de la maladie CGI ≥ 4 (modérément malade),

(2) le score de sévérité de la maladie CGI ≥ 4 deux fois d'affilée ou

(3) le dernier score de sévérité CGI ≥ 4 dans les cas d'abandon de l'étude peu importe la raison.

Anxiété généralisée

L'efficacité des capsules de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement de l'anxiété généralisée a été démontrée dans trois études à doses fixes et une étude à doses variables, qui ont duré de 8 à 28 semaines. Dans ces études, la venlafaxine à libération prolongée s'est révélée significativement supérieure au placebo pour les trois critères suivants : le score total et l'item « humeur anxieuse » de l'échelle d'anxiété de Hamilton, ainsi que le score de sévérité de la maladie à l'échelle CGI (*Clinical Global Impression*).

Le tableau suivant montre les taux de réponse constatés après 8 semaines de traitement, dans les trois études à doses fixes, avec le report prospectif des dernières observations. Le taux de réponse est défini comme la proportion des patients présentant une nette ou une très nette amélioration à l'échelle CGI.

Étude n°	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 %		

Voici les taux de réponse notés au bout de 6 mois, dans les deux études de longue durée, avec le report prospectif des dernières observations (RPDO) :

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

Anxiété sociale (phobie sociale)

L'efficacité des capsules de venlafaxine 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, à dose variable, de 12 semaines, et d'une étude de 6 mois, à doses fixes et variables, menées chez des patients adultes en consultation externe répondant aux critères de la phobie sociale selon le DSM-IV. Ces études, qui ont évalué la venlafaxine à libération prolongée à des doses variant de 75 à 225 mg/jour, ont démontré que la venlafaxine à libération prolongée était significativement plus efficace qu'un placebo pour améliorer le score total à l'échelle LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*), le score de gravité de la maladie à l'échelle CGI (*Clinical Global Impressions*) et le score à l'Inventaire de la phobie sociale (*Social Phobia Inventory*).

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

Trouble panique

Deux études contrôlées par placebo à doses fixes et deux autres à dose variable ont été réalisées pour examiner l'efficacité des capsules de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble panique. En ce qui concerne les deux études multicentriques, contrôlées par placebo, à double insu, de 12 semaines, menées chez des patients adultes en consultation externe qui répondaient aux critères du trouble panique avec ou sans agoraphobie selon le DSM-IV, les patients ont reçu des doses fixes de 75 ou de 150 mg/jour dans une étude et de 75 ou de 225 mg/jour dans l'autre étude. Dans ces deux études, les doses de 75 mg, 150 mg et 225 mg de venlafaxine à libération prolongée étaient significativement plus efficaces que le placebo d'après le principal critère d'évaluation, soit le pourcentage de patients sans attaques de panique complètes à l'échelle PAAS (*Panic and Anticipatory Anxiety Scale*), et d'après les deux critères

d'évaluation secondaires : (1) le changement moyen du score total à l'échelle PDSS (*Panic Disorder Severity Scale*) entre le début et la fin de l'étude, et (2) 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 étude à dose variable (de 75 mg à 225 mg par jour), le principal critère d'évaluation, soit le pourcentage de patients sans attaques de panique complètes, a donné un résultat presque significatif ($p = 0,056$). Dans cette étude, la venlafaxine à libération prolongée était significativement plus efficace que le placebo d'après les deux critères d'évaluation secondaires : (1) le changement moyen du score total à l'échelle PDSS (*Panic Disorder Severity Scale*) entre le début et la fin de l'étude, et (2) 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 dose variable (de 75 à 225 mg/jour), la venlafaxine à libération prolongée 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 elle 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*).

L'examen des données de sous-groupes de patients n'a pas révélé de différence de réponse en fonction du sexe. Ces études n'ont pas fourni assez de données pour déterminer l'effet de l'âge ou de la race sur les résultats.

Dans une étude de longue durée, des patients adultes en consultation externe qui avaient rempli les critères du trouble panique selon le DSM-IV et qui répondaient à la venlafaxine à libération prolongée (75 à 225 mg/jour) à la fin d'une période sans insu de 12 semaines ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose de venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg) pendant une période à double insu de 6 mois, durant laquelle une rechute était recherchée. Pendant la période sans insu, une réponse était définie comme la survenue de 0 ou 1 attaque de panique complète par semaine durant les 2 dernières semaines de cette période et un score d'amélioration CGI de 1 (très nette amélioration) ou 2 (nette amélioration) pendant la même période de 2 semaines. Durant la période à double insu, une rechute était définie comme la survenue de 2 attaques de panique complètes ou plus par semaine pendant 2 semaines consécutives ou l'abandon à cause d'une perte d'efficacité de l'avis de l'investigateur. Comparativement aux patients sous placebo, les patients qui ont continué à recevoir la venlafaxine à libération prolongée ont présenté un délai de rechute significativement plus long au cours de la période de 6 mois.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La venlafaxine (Wy-45,030) est un nouveau composé racémique bicyclique de la 2-phényl-2-(1-hydroxy-cycloalkyl) éthylamine, dont les énantiomères sont configurés en R (-) venlafaxine et S (+) venlafaxine. Le métabolite principal de la venlafaxine chez l'humain est le composé

racémique Wy-45,233 (O-déméthylvenlafaxine), dont les énantiomères sont configurés en R (-) Wy-45,233 et S (+) Wy-45,233.

La venlafaxine est un inhibiteur puissant du captage de la noradrénaline et de la sérotonine, dont on a démontré l'activité antidépressive dans plusieurs modèles précliniques. Le Wy-45,233, principal métabolite de la venlafaxine chez l'humain, a un profil pharmacologique fort similaire à celui de la venlafaxine puisqu'il inhibe aussi le captage de la noradrénaline et de la sérotonine, et qu'il provoque une désensibilisation noradrénergique rapide. Ceci indique donc que le Wy-45,233 est un métabolite actif de la venlafaxine. Alors que les énantiomères du Wy-45,233 inhibent efficacement le captage de monoamines, ils se sont révélés moins efficaces dans des modèles in vivo de l'activité antidépressive.

Les effets pharmacologiques auxiliaires de la venlafaxine et du Wy-45,233 sont fort similaires. Au cours des études neuropharmacologiques, les deux composés ont été dénués d'activité au niveau d'une large gamme de récepteurs du système nerveux central et ont présenté un faible risque d'abus. Les effets de la venlafaxine et du Wy-45,233 sur la tension artérielle et le rythme cardiaque mesurés lors d'essais sur des animaux sont très probablement imputables à l'inhibition du captage de monoamines et sont similaires à ceux des antidépresseurs tricycliques. Enfin, la venlafaxine et le Wy-45,233 n'ont produit que des effets limités dans les études sur le système immunologique, digestif et endocrinien, qui ont généralement été réalisées avec des doses supérieures à celles requises pour obtenir une action antidépressive chez l'animal.

La venlafaxine est rapidement absorbée et excrétée, que ce soit chez les animaux de laboratoire ou chez l'humain. Des différences dans les voies de biotransformation entre les espèces sont à l'origine de profils pharmacologiques dissemblables. Une liaison tissulaire existe, mais sans accumulation notable. L'élimination de la venlafaxine et de ses métabolites se fait par voie rénale dans toutes les espèces. C'est la O-déméthylation en un métabolite actif qui constitue la transformation principale chez l'humain, le chien et la souris, mais des transformations supplémentaires surviennent chez les animaux. D'autres voies métaboliques prédominent chez le rat et le singe rhésus. Vu que le chlorhydrate de venlafaxine est un mélange racémique, les animaux ont été exposés, dans les études de toxicité du médicament, à des quantités de chacun des énantiomères, de la venlafaxine aussi bien que du Wy-45,233, égales ou supérieures à ce qui est observé quand des humains reçoivent la dose thérapeutique maximale recommandée de chlorhydrate de venlafaxine. La stéréosélectivité des transformations, constatée chez le rat et le singe rhésus, s'est révélée non significative chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Le profil toxicologique de la venlafaxine a été évalué au cours d'une durée maximale de 18 mois chez la souris, de 2 ans chez le rat et d'un an chez le chien. Une seule étude, visant à déterminer les doses, a été effectuée sur des singes. Dans le cadre de cette évaluation, les risques toxicologiques de la venlafaxine sur la fonction de reproduction ont été estimés dans des études de segment I, II et III chez des rats, et dans une étude de segment II chez des lapins. Voici les principales données recueillies lors des études de toxicité aiguë, à long terme et sur la fonction de reproduction.

Toxicité aiguë

La venlafaxine n'a démontré qu'une faible toxicité aiguë avec une $DL_{50} \geq 405$ mg/kg chez la souris et ≥ 336 mg/kg chez le rat; la DL_{50} en administration i.v. chez la souris a été ≥ 48 mg/kg. Aucune lésion macroscopique due au médicament n'a été observée, et aucun examen microscopique n'a été effectué.

Toxicité à long terme/carcinogénicité

La toxicité subchronique de la venlafaxine a été évaluée chez la souris, le rat, le chien et le singe (uniquement sous la forme d'une étude de détermination des doses, d'une durée d'un mois); la toxicité chronique a été établie chez le chien; et la toxicité chronique et la carcinogénicité ont été estimées chez la souris et le rat.

Chez la souris

La venlafaxine a été administrée à des souris pendant 3 mois à raison de 0, 24, 96, 138, 180 et 240 mg/kg afin d'établir les doses pour une étude ultérieure de carcinogénicité d'une durée de 18 mois. Des convulsions tonico-cloniques dues au médicament sont survenues dans les groupes recevant 180 et 240 mg/kg et ont été considérées comme un facteur limitant pour les études ultérieures de durée plus longue, du fait d'un risque de décès dû à des convulsions de cette gravité. Ces résultats ont amené les chercheurs à choisir une dose maximale de 120 mg/kg pour les études de carcinogénicité en administration chronique afin de disposer d'une marge de sécurité minimum au-dessous du seuil convulsif qui aurait constitué une limite à la survie dans le cadre d'une étude d'administration chronique du produit. Au cours de l'étude qui a duré 18 mois, les souris ont dès lors été soumises à des doses de 10, 35 et 120 mg/kg. Aucun effet carcinogène n'a été noté, ni chez les mâles, ni chez les femelles. Une légère diminution de la survie a été observée chez les mâles recevant 120 mg/kg, mais sans association avec des lésions microscopiques spécifiques. La cause des décès dans ce groupe n'a pas pu être établie avec certitude. Les souris mâles et femelles recevant 120 mg/kg ont présenté une augmentation de leur activité motrice.

Chez le rat

Des rats ont reçu des doses de venlafaxine de 0, 4,5, 40, 170 et 340 mg/kg au cours de l'étude de toxicité de 6 mois, et de 0, 10, 35 et 120 mg/kg au cours de l'étude de 2 ans. Aucune lésion histologique imputable au médicament n'est survenue dans ces deux études. Dans la première, un accroissement de la mortalité a été observé dans les groupes recevant des doses de 170 et 340 mg/kg.

Les cas de mortalité se sont généralement produits au cours de crises convulsives. Parmi les effets indésirables notés, on a observé une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire dans les groupes recevant 170 et 340 mg/kg, et une augmentation de l'incidence des anomalies observées à l'examen physique dans les groupes recevant 40 mg/kg ou plus. Étant donné l'effet des posologies élevées sur la mortalité, le poids corporel et la consommation alimentaire, on a considéré que la dose maximale tolérable pour l'administration chronique devait être inférieure à 170 mg/kg. L'étude de carcinogénicité chez le rat a été menée avec des posologies de 0, 10, 35 et 120 mg/kg pendant 2 ans. De même que chez la souris, aucune carcinogénicité n'a été constatée. Une augmentation de la mortalité a été observée dans le groupe recevant 120 mg/kg; cependant, aucune lésion clairement imputable au médicament n'a été

associée à la mortalité. La mortalité associée aux plus faibles posologies était comparable aux données historiques (50-65 %).

Chez le chien

La venlafaxine a été administrée à des chiens à raison de 0, 2, 7 et 22 mg/kg pendant 6 mois, et à raison de 0, 4, 10 et 24 mg/kg pendant 12 mois. De même que chez les autres espèces, aucune lésion histologique imputable au médicament n'a été constatée. Au cours de l'étude de 6 mois, une légère diminution du rythme cardiaque est apparue chez 2 chiens recevant 22 mg/kg (durant les semaines 6, 12, 18 et 25 chez l'un, et la semaine 25 chez l'autre). Alors que les paramètres cardiovasculaires sont modifiés avec d'autres antidépresseurs, les tricycliques causant notamment des altérations de l'ECG sous forme de modifications de l'onde T (inversée ou bifide), d'un allongement du temps de conduction et d'une tachycardie sinusale, ces effets n'ont pas été observés après l'administration de la venlafaxine. Au cours des études de 6 mois et de 1 an, la tension artérielle et l'ECG ont été vérifiés régulièrement chez tous les chiens, après que des anomalies de l'ECG aient été observées chez certains chiens. Une légère diminution du gain pondéral a été observée dans le groupe à posologie élevée au cours des 2 études. Une mydriase, effet pharmacologique, est survenue à toutes les posologies. D'autres effets mineurs imputables au médicament ne se sont généralement manifestés qu'avec la posologie la plus élevée.

Chez le singe

Une étude visant à déterminer les doses a consisté à soumettre un singe de chaque sexe à des doses de 0, 25, 80, 125, 170 et 260 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 27 jours. Un des deux singes recevant 125 mg/kg ainsi que tous les singes recevant des doses plus élevées sont morts au cours des 5 premiers jours. Aucune modification histologique imputable au médicament n'a été constatée chez ces animaux, et leur mort a été attribuable à des crises convulsives d'origine médicamenteuse. Des électrocardiogrammes n'ont été réalisés que chez les singes recevant 80 mg/kg et n'ont pas révélé de modifications attribuables au médicament. Pour des considérations d'ordre pharmacocinétique, aucune étude supplémentaire n'a été réalisée chez le singe.

Mutagénicité

La venlafaxine et son principal métabolite chez l'humain, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), n'ont pas été mutagènes dans le test de mutation inverse d'Ames sur des bactéries *Salmonella* ni dans le test de mutation génique directe dans le locus HGPRT sur des cellules mammifères ou sur des cellules d'ovaire de hamster chinois. De plus, la venlafaxine n'a été ni mutagène ni clastogène dans le test de transformation de cellule de souris BALB/c-3T3 in vitro, le test d'échanges de chromatides sœurs dans une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois in vitro et le test d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rat in vivo. L'ODV n'a pas été clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques sur des cellules d'ovaire de hamster chinois in vivo ou dans le test d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rat in vivo.

Toxicité sur la fonction de reproduction

La toxicité de la venlafaxine sur la fonction de reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène ni aucune mortalité n'ont été observés.

Des signes de pharmacotoxicité ont été remarqués chez les rats parents mâles et femelles recevant des doses de 30 et 60 mg/kg/jour (respectivement, 4 et 8 fois la dose maximum recommandée chez l'humain), mais aucun effet indésirable n'a été noté sur le plan de la fertilité ou de l'activité générale de reproduction. Il se peut que la diminution de la taille du fœtus et du poids des animaux nouveau-nés observée avec la dose de 60 mg/kg/jour soit liée à la toxicité présente chez la mère. Au cours d'une étude sur la toxicité périnatale, une diminution de la survie après la mise bas des animaux nouveau-nés a été observée aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour (respectivement, environ 5 et 11 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) et a été attribuable à une diminution des soins maternels, elle-même due au médicament. Aucun effet tératogène n'a été observé. Durant les études précliniques de toxicité, aucun indice de carcinogenèse, de mutagenèse ou de diminution de la fertilité n'a été observé.

Toxicité du principal métabolite de la venlafaxine sur la fonction de reproduction

Au cours d'un essai mené chez des rats et des rates, on a observé une baisse de la fertilité chez les animaux des deux sexes ayant été exposés au principal métabolite de la venlafaxine (ODV). L'exposition à l'ODV était environ 2 à 3 fois celle qui résulterait de l'administration à un humain d'une dose de 225 mg/jour de venlafaxine. L'incidence de ces données sur l'humain est inconnue.

Dans le cadre de cet essai, l'administration de l'ODV sous forme de succinate sodique à des rats et des rates a entraîné un dérèglement des cycles œstraux et une augmentation du temps d'accouplement à une dose ≥ 30 mg/kg/jour, une baisse du taux de fertilité à une dose ≥ 100 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation des pertes préimplantatoires et une diminution du poids fœtal à une dose ≥ 300 mg/kg/jour. À une dose ≥ 30 mg/kg/jour, on a observé une perte du poids de la prostate chez les rats et à une dose ≥ 100 mg/kg/jour, cette perte était accompagnée d'une atrophie de la prostate; l'examen macroscopique et microscopique effectué sur l'épididyme, la vésicule séminale et le testicule n'a toutefois révélé aucune anomalie. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour ce qui a trait à la fertilité était de 30 mg/kg/jour et la DSENO relative au développement était de 100 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

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, de la Torre J, Palao D, Rojo L, et al. 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. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A Double-Blind Comparison of Venlafaxine and Fluoxetine in Patients Hospitalized for Major Depression and Melancholia. *International Clinical Psychopharmacology* 1994; 9:139-143.
6. Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:352-357.
7. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, et al. A Comparison of Venlafaxine, Trazodone, and Placebo in Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(2):99-106.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Ereshefsky L. Drug-Drug Interactions Involving Antidepressants: Focus on Venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3) Suppl 2: 37S-49S.
12. Feighner JP. The Role of Venlafaxine in Rational Antidepressant Therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9, Suppl A):62-68.

13. 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.
14. Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in Depressed Outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(2):141-144.
15. Kuzel RJ. Treating Comorbid Depression and Anxiety. *J Family Practice* 1996; 43(6, Suppl):S45-S53.
16. Lecrubier Y, Boruin M, Moon CA, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, *et al.* Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:485-493.
17. 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.
18. 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.
19. Montgomery SA. Venlafaxine: A New Dimension in Antidepressant Pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(3):119-126.
20. 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.
21. Nierenberg A, Feighner J, Rudolph R, Cole J, Sullivan J. Venlafaxine For Treatment-Resistant Unipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:419-423.
22. 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.
23. Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R. A Meta-Analysis of Effects of Venlafaxine on Anxiety Associated with Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:136-144.
24. 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.

25. 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.
26. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of Venlafaxine and Imipramine in the Acute Treatment of Major Depression in Outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(3):104-108.
27. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J, *et al.* Long-Term Safety and Clinical Acceptability of Venlafaxine and Imipramine in Outpatients with Major Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1994; 14(5):322-329.
28. 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.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr GD-VENLAFAXINE^{MD} XR
(chlorhydrate de venlafaxine)
Capsules à libération prolongée**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de GD-venlafaxine XR pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur GD-venlafaxine XR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer votre traitement, même si vous avez déjà pris ce médicament par le passé. Ne jetez pas cette notice avant d'avoir fini votre traitement, car vous pourriez avoir besoin de vous y reporter. Pour de plus amples renseignements ou conseils, veuillez consulter votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit GD-venlafaxine XR afin de soulager les symptômes causés par l'une des affections suivantes :

- Dépression (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs et malaises inexpliqués)
- Anxiété généralisée ou nervosité
- Phobie sociale (anxiété sociale) – tendance à craindre ou à éviter les situations sociales
- Trouble panique (attaques de panique répétées et inattendues)

Effets de ce médicament :

GD-venlafaxine XR appartient à une classe de médicaments appelés « antidépresseurs ». GD-venlafaxine XR agirait sur deux substances présentes naturellement dans le cerveau : la sérotonine et la noradrénaline.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas GD-venlafaxine XR si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses composants (en voir la liste plus loin). Si vous ressentez une réaction allergique ou un effet secondaire sévère ou inhabituel, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Ne prenez pas GD-venlafaxine XR si vous prenez ou avez pris récemment un antidépresseur du type des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (comme le sulfate de phénelzine ou le moclobémide).

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de venlafaxine

Ingrédients non médicamenteux :

Oxyde magnétique de fer**, éthylcellulose NF, gélatine NF, hydroxypropylméthylcellulose USP, cellulose microcristalline NF, encre rouge Opacode S-15094/95****, oxyde de fer rouge*, talc, dioxyde de titane*, encre blanche TekPrint SB-0007P*** et oxyde de fer jaune*.

* Présent à toutes les concentrations

** Concentration de 37,5 mg

*** Concentration de 150 mg

**** Concentrations de 37,5 et 75 mg

Formes posologiques :

GD-venlafaxine XR se présente sous forme de capsules à libération prolongée contenant 37,5 (grises et pêche), 75 (pêche) ou 150 mg (orange foncé) de venlafaxine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Durant un traitement avec un médicament de ce genre, il est important que vous communiquiez efficacement et continuellement ce que vous ressentez à votre médecin.

GD-venlafaxine XR ne doit pas être administré à des enfants de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux

Surtout pendant les premières semaines de traitement ou pendant la période d'ajustement de la dose, un petit nombre de patients qui prennent des antidépresseurs se sentent pires au lieu de se sentir mieux. Ils peuvent se sentir agités, hostiles, anxieux ou impulsifs (nouveaux symptômes ou aggravation de symptômes existants) ou encore penser au suicide, à se faire du mal ou à faire mal à autrui. Les idées et les comportements suicidaires peuvent se manifester dans tous les groupes d'âge, mais surtout chez les patients de 18 à 24 ans. Si c'est votre cas ou le cas de la personne dont vous vous occupez, **consultez immédiatement un médecin**. L'observation étroite du patient par un médecin est nécessaire dans ce cas. **Ne décidez pas de votre propre chef d'interrompre la prise du médicament.**

Les personnes qui ont déjà pensé à se faire du mal sont plus susceptibles d'avoir à nouveau de telles idées.

Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous êtes dépressif ou souffrez d'anxiété et de lui faire lire le présent feuillet. Vous pouvez lui demander de vous avertir s'il remarque que vos symptômes s'aggravent ou s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.

Si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez d'autres facteurs de risque importants de fracture, la prise de GD-venlafaxine XR peut augmenter votre risque de fracture. Vous devez faire très attention de ne pas tomber, surtout si vous vous sentez étourdi ou que votre pression est basse.

Avant de prendre GD-venlafaxine XR, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.;
- tous vos problèmes de santé, et notamment vos antécédents de crises convulsives, de maladies du foie, des reins ou du cœur ou de cholestérol élevé;
- si vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou si on vous a déjà dit que vous aviez un nombre insuffisant de plaquettes;
- si vous souffrez d'hypertension artérielle;
- tous les médicaments (prescrits ou en vente libre) que vous prenez, en particulier s'il s'agit d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline), de tout autre antidépresseur, de somnifères, ou de médicaments pour perdre du poids, faire baisser la tension artérielle ou contre l'anxiété;
- si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez votre enfant;
- en quoi consiste votre consommation habituelle d'alcool ou de drogues;
- tous les produits naturels et toutes les plantes médicinales que vous prenez (p. ex., le millepertuis);
- si vous avez eu une fracture récemment, si vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

Arrêt du traitement par GD-venlafaxine XR

Il est très important de NE PAS cesser de prendre ce type de médicament avant d'avoir consulté votre médecin. Voir la section EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE pour plus de détails à ce sujet.

Effets sur les nouveau-nés

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à un autre antidépresseur récent, comme GD-venlafaxine XR, pendant leur développement fœtal ont présenté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Les symptômes suivants ont été signalés : problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires, convulsions, rigidité ou relaxation musculaire excessive, énervement et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, un ISRS ou un autre antidépresseur récent avait été pris pendant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes résulteraient soit d'effets indésirables directs de l'antidépresseur sur le bébé soit d'un syndrome lié à l'arrêt brusque du médicament. Les symptômes disparaissent généralement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un de ces symptômes, veuillez communiquer avec votre médecin dès que possible.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur récent, vous devriez parler à votre médecin des risques et des avantages que présentent les différentes options thérapeutiques. Il est très important de NE PAS cesser la prise de ce type de médicament avant d'avoir consulté votre médecin. Voir

la section EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE pour plus de détails.

Glaucome à angle fermé

GD-venlafaxine XR peut entraîner une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux avant de commencer à prendre GD-venlafaxine XR pourrait vous aider à établir si vous risquez de souffrir de glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si vous éprouvez :

- de la douleur dans les yeux;
- des modifications de la vision;
- de l'enflure ou de la rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas GD-venlafaxine XR si vous prenez ou avez pris récemment un inhibiteur de la monoamine-oxydase.

Il faut éviter de prendre du millepertuis quand on prend GD-venlafaxine XR.

La prise de GD-venlafaxine XR peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire. Si vous recevez des résultats d'analyses inhabituels, parlez-en à votre médecin.

Vous devez le dire à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un médicament quelconque (médicament d'ordonnance ou en vente libre, remède naturel ou plante médicinale), en particulier :

- un autre antidépresseur, comme un ISRS ou certains tricycliques,
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, tels que les amphétamines, le lithium, le linézolide, la sibutramine, le tryptophane ou les triptans utilisés pour traiter les migraines,
- certains médicaments pour traiter la douleur : fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine,
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphanne,
- certains médicaments pour la schizophrénie,
- certains médicaments pour la dépression bipolaire, comme le lithium,
- le métoprolol ou d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle et l'angine,
- certains médicaments susceptibles d'influencer la coagulation et d'augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène),
- certains médicaments pour l'épilepsie,
- la cimétidine,
- le kétoconazole.
- En général, la consommation d'alcool devrait être réduite à un minimum ou carrément évitée pendant un traitement par GD-venlafaxine XR.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

- Il est très important que vous preniez GD-venlafaxine XR en suivant à la lettre les instructions de votre médecin.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais la dose de GD-venlafaxine XR que vous prenez ou que la personne dont vous vous occupez à titre de soignant ou de tuteur prend, à moins que le médecin n'ait dit de le faire et n'arrêtez pas le traitement avant d'avoir consulté le médecin.
- Comme tout autre antidépresseur, GD-venlafaxine XR améliore les symptômes progressivement. Il se peut que vous ne constatiez aucun effet pendant les premiers jours du traitement. Certains symptômes peuvent commencer à s'améliorer dans les deux premières semaines du traitement, mais il est possible qu'une amélioration importante ne se produise qu'au bout de plusieurs semaines.
- Les capsules GD-venlafaxine XR se prennent en une seule prise par jour, avec de la nourriture, comme elles vous ont été prescrites. Il ne faut ni les ouvrir, ni les croquer, ni les mâcher.

RAPPEL : Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez à personne d'autre. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez vous adresser à votre médecin ou pharmacien.

Surdose :

En cas de surdose, mettez-vous en rapport avec votre médecin ou avec le service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une capsule, n'essayez pas de compenser en en prenant deux plus tard. Prenez tout simplement la dose suivante à l'heure prévue et essayez de ne plus oublier de prendre votre médicament.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, GD-venlafaxine XR peut causer des effets secondaires. Il est possible que vous n'en ressentiez aucun. Les effets secondaires sont mineurs et passagers dans la plupart des cas. Cependant, certains d'entre eux peuvent être graves. Certains effets peuvent dépendre de la dose. Consultez votre médecin si vous ressentez ces symptômes ou d'autres effets secondaires, car il pourrait être nécessaire d'ajuster la 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 sévère ou inhabituel, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin sans tarder.

Voici certains des effets secondaires de GD-venlafaxine XR :

- 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
- rêves anormaux

Surtout pendant les premières semaines ou pendant la période d'ajustement de la posologie, certains patients qui prennent ces médicaments ont l'impression que leur état ne s'améliore pas et qu'il aurait même tendance à s'empirer. Par exemple, ils peuvent se sentir plus agressifs, anxieux ou agités que d'habitude ou encore avoir des impulsions ou des idées dérangeantes comme des pensées d'automutilation ou de mal à autrui. Si c'est votre cas ou le cas de la personne de qui vous vous occupez à titre de soignant ou de tuteur, consultez immédiatement un médecin. Ne décidez pas de votre propre chef d'interrompre la prise du médicament.

Les personnes traitées par GD-venlafaxine XR peuvent généralement poursuivre leurs activités habituelles sans perturbation. Cependant, ce médicament peut entraîner de la somnolence chez certaines personnes. Le cas échéant, il faut éviter de conduire ou de faire fonctionner une machine.

Bien que les troubles psychiatriques soient souvent associés à une baisse du désir, de la performance et de la satisfaction sur le plan sexuel, ce traitement peut également avoir des effets indésirables sur le fonctionnement sexuel.

La prise de GD-venlafaxine XR peut faire augmenter la tension artérielle chez certaines personnes. Par conséquent, vous devriez faire mesurer votre tension artérielle avant d'entreprendre un traitement par GD-venlafaxine XR et durant le traitement. Toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant de commencer un traitement par GD-venlafaxine XR. La tension artérielle peut augmenter de façon subite et inattendue. Consultez votre médecin si vous présentez des symptômes associés à une augmentation subite de votre tension artérielle, tels que des maux de tête (particulièrement à l'arrière de la tête ou du cou au lever); des battements de cœur plus forts, possiblement plus rapides ou irréguliers; des douleurs thoraciques; des étourdissements, une extrême fatigue; ou une vision floue.

GD-venlafaxine XR peut faire augmenter les taux de cholestérol de certains patients. Votre médecin pourrait demander des analyses de sang pour le cholestérol durant le traitement par GD-venlafaxine XR.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Vous devriez communiquer avec votre médecin avant d'arrêter de prendre vos capsules GD-venlafaxine XR, ou d'en réduire la posologie. Parmi les symptômes survenus après l'arrêt du traitement, la réduction de la posologie ou l'oubli d'une dose se trouvent : anorexie (perte d'appétit, perte de poids), anxiété, agitation, agressivité, confusion, convulsions, incoordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, fatigue, maux de tête, hypomanie (sautes d'humeur rapides), insomnie, nausées, nervosité, cauchemars, paresthésies (sensations de picotement, de brûlure ou de fourmillement), sensations de choc électrique, troubles du sommeil, somnolence, transpiration, acouphène (bourdonnement d'oreilles), vertige (impression que tout tourne) et vomissements. Ces symptômes disparaissent généralement sans traitement. Avisez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme. Celui-ci pourra ajuster la posologie afin de les soulager.

Effets sur les nouveau-nés

Certains nouveau-nés de mères qui avaient pris un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un autre antidépresseur récent, comme GD-venlafaxine XR, durant la grossesse ont présenté des symptômes tels que des difficultés à respirer ou à s'alimenter, de l'énerverment et des pleurs continuels. Si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez le plus tôt possible avec votre médecin. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus à ce sujet.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez d'urgence un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Augmentation persistante de la tension artérielle [voir aussi Hypertension sévère ci-dessous]		√	
Fréquent	Battements de cœur rapides		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez d'urgence un médecin
		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]		√	
Inconnu	Faible taux de plaquettes : 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	Acatheisie [se sentir nerveux ou incapable de rester tranquille]		√	
Peu fréquent	Hallucinations [visions ou sons étranges]		√	
Peu fréquent	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		√	
Peu fréquent	Incapacité d'uriner		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez d'urgence un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
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, forte fièvre, 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]		✓	
Rare	Glaucome : Enflure ou rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil, douleur dans les yeux et modifications de la vision			✓
Voir Mises en garde et précautions	Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez d'urgence un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Voir Effets secondaires : Mesures à prendre	Hypertension sévère [symptômes : maux de tête, battements de coeur plus forts et peut-être plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue extrême, vision brouillée]			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de GD-venlafaxine XR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- Conservez GD-venlafaxine XR à la température ambiante (15 à 30 °C), au sec.
- Tenez le contenant bien fermé.
- Gardez tout médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si votre médecin vous conseille de cesser de prendre GD-venlafaxine XR, veuillez retourner les capsules inutilisées à votre pharmacien.

**DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

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 <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>**
- **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 1908C
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 Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>

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**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

GenMed, une division de Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

ou au 1-800-463-6001

ou encore au <http://www.pfizer.ca>

GenMed, une division de Pfizer Canada inc., a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: 19 avril 2018