

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CAPSULES ^{Pr} MYLAN-VENLAFAXINE XR **(chlorhydrate de venlafaxine)**

Capsules à libération prolongée

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

ANTIDÉPRESSEUR

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 17 mai 2018

N° de contrôle : 215657

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	38
SURDOSAGE	41
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	43
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	47
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	47
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	49
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	49
ESSAIS CLINIQUES	50
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
TOXICOLOGIE	54
RÉFÉRENCES	58
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉ AU CONSOMMATEUR.....	61

Pr MYLAN-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 / Concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules MYLAN- VENLAFAXINE XR : capsule de gélatine dure (37,5 mg, 75 mg, 150 mg)	Acétone, Ammonio méthacrylate copolymère, Copolymère basique de méthacrylate de butyle, Gélatine, Hypromellose, Oxyde de fer noir, Oxyde de fer rouge, Oxyde de fer jaune, Alcool isopropylique, Stéarate de magnésium, Laurylsulfate de sodium, Dioxyde de titane Ph.Eur.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

**Les capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine MYLAN-
VENLAFAXINE sont indiqués pour :**

Dépression :

Les capsules MYLAN-VENLAFAXINE XR (à libération prolongée) sont indiquées dans le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur.

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

L'efficacité des capsules Venlafaxine XR (à libération prolongée) pour maintenir une réponse antidépressive pendant 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**).

Utilisation prolongée de Mylan-Venlafaxine XR : Le médecin qui choisit d'administrer MYLAN-VENLAFAXINE XR sur de longues périodes pour le traitement de la dépression devrait périodiquement réévaluer l'utilité à long terme du 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 on ne doit pas exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité au produit chez certaines personnes âgées.

Enfants (moins de 18 ans) : MYLAN-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) :**
MYLAN-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 par MYLAN-VENLAFAXINE XR.

Des réactions indésirables, parfois graves, ont été observées quand un traitement par capsules de 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 des capsules de venlafaxine à libération prolongée. Ces réactions comprennent : 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 du système nerveux autonome accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements de l'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 MYLAN-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 de sevrage). 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 MYLAN-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 MYLAN-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 élévations tensionnelles liées à la dose ont été constatées chez certains patients traités par la venlafaxine. Des rapports de pharmacovigilance 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 grave aiguë* ci-dessous)

On doit faire preuve de prudence chez les patients dont une pathologie sous-jacente pourrait être compromise par une élévation de la tension artérielle.

Hypertension grave aiguë : Des rapports de pharmacovigilance ont fait état d'élévations tensionnelles graves 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 grave 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 Tableau 1). Des hausses soutenues de la tension artérielle 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 mm Hg et supérieure à la valeur initiale de ≥ 10 mm Hg à l'occasion de 3 consultations consécutives. Son incidence et la relation dose-effet sont indiquées dans le tableau ci-après :

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 à libération immédiate	Capsules 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 élévations 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 élévations se situaient entre 10 et 15 mm Hg 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 les capsules de venlafaxine à libération prolongée, une élévation moyenne finale sous traitement de <1,2 mm Hg de la tension artérielle diastolique en position allongée (TADPA) a été observée chez les patients traités avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée, comparativement à une diminution moyenne de 0,2 mm Hg chez les patients traités avec le placebo. Moins de 3 % des patients traités avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée avec des doses de 75 à 300 mg/jour ont présenté une

hypertension soutenue (définie comme une tension diastolique, mesurée en position allongée, de ≥ 90 mm Hg et supérieure à la valeur initiale de ≥ 10 mm Hg à l'occasion de 3 consultations consécutives pendant le traitement). Un nombre insuffisant de patients ont reçu des doses de capsules de venlafaxine à libération prolongée >300 mg/jour pour pouvoir évaluer systématiquement l'apparition d'une élévation tensionnelle soutenue. Moins de 1 % des patients traités avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée lors d'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 par placebo.

Syndrome sérotoninergique

Comme pour tout autre médicament sérotoninergique, un syndrome sérotoninergique, un état pouvant mettre la vie en danger, peut se manifester en raison du traitement par la venlafaxine, surtout s'il y a concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (veuillez voir *Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques*, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sérotoninergiques**).

Symptômes lié à l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes de sevrage a été évaluée aussi bien dans les cas de dépression. 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 au retrait du traitement chez le nouveau-né.

Les symptômes signalés comprennent: 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, paresthésie, 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 précommercialisation, les symptômes étaient, pour la plupart, d'intensité légère et ont disparu sans traitement.

L'apparition de symptômes de sevrage 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 des symptômes et la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement varie entre les patients; les symptômes peuvent survenir la journée même ou plusieurs semaines plus tard. (Voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes de sevrage; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement par la venlafaxine.)

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

Des rapports de pharmacovigilance 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, un soutien de la respiration par des moyens artificiels et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès la naissance. Avant d'administrer MYLAN-VENLAFAXINE XR à une femme enceinte pendant 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. Celui-ci 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 n'a démontré aucune différence entre l'incidence des anomalies de la conduction apparues pendant le traitement actif et l'incidence liée au placebo.

Les électrocardiogrammes de 357 patients ayant reçu des capsules de venlafaxine à libération prolongée et de 285 patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'études à double insu, contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, portant 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 capsules de venlafaxine à libération prolongée prenant part à ces études

que chez ceux sous placebo (prolongation de 4,7 msec avec les capsules de venlafaxine à libération prolongée et diminution de 1,9 msec avec le placebo). La pertinence clinique de ce changement est inconnue. Trois patients sur les 705 traités avec des capsules de venlafaxine à libération prolongée dans des études de phase III ont connu une prolongation de QTc pouvant atteindre jusqu'à 500 msec durant le traitement. Au départ, cet intervalle était >450 msec dans les 3 cas.

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 QTc 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 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.

Des cas d'allongement de

l'intervalle QTc, 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).

Concomitante

L'expérience clinique portant sur 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/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 de discrimination de médicaments réalisées sur des primates, la venlafaxine n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou dépressur.

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, portant sur des troubles dépressifs majeurs. (Voir **Surveillance et analyses de laboratoire – Élévation de la cholestérolémie.**)

Le dosage du cholestérol sérique (y compris un bilan lipidique complet et ses fractions et une évaluation des facteurs de risque du patient) devraient être envisagé, 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 par la venlafaxine que chez les patients traités par placebo pendant les essais sur la dépression. Une perte de poids significative, particulièrement chez les patients maigres atteints de dépression, 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, 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, à raison de deux prises 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, pour 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 les capsules de 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 de venlafaxine à libération prolongée, 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 MYLAN-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 –Patients atteints d'insuffisance hépatique et Patients atteints d'insuffisance rénale).**

Système immunitaire

La venlafaxine et La O-déméthylvenlafaxine 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

MYLAN-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 également fait état d'apparition de crises convulsives en tant que symptômes de sevrage (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Symptômes de sevrage; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Arrêt du traitement avec la Venlafaxine).

Au cours des études de pré-commercialisation, des crises convulsives ont été signalées chez 8 patients sur 3082 (0,3 %) traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate. Dans 5 de ces 8 cas, les patients recevaient des doses de 150 mg/jour ou moins de venlafaxine à libération immédiate. Pendant les études de pré-commercialisation portant sur la dépression, il n'y a eu aucune manifestation de crises convulsives parmi les 705 patients traités par les capsules de venlafaxine à libération prolongée. Toutefois, les patients avec des antécédents de crises convulsives ont été exclus de l'étude.

Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, des manifestations évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques sont survenues pendant un traitement par un ISRS, y compris la venlafaxine, en particulier quand le médicament était associé à un autre médicament sérotoninergique (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 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 d'une combinaison de symptômes comprenant possiblement l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité neurovégétative [p. ex. tachycardie, tension artérielle instable] du système nerveux autonome 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 des 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 grave, le syndrome sérotoninergique peut ressembler au syndrome malin des neuroleptiques. À cause du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, la venlafaxine ne doit pas être administrée en association avec un inhibiteur de la MAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisée avec prudence chez les 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 de venlafaxine avec un autre agent susceptible d'influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique ou dopaminergique, on recommande de surveiller étroitement le patient, en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses.

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

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, MYLAN-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. On doit assurer une surveillance étroite des patients dès le début du traitement et envisager la nécessité 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 d'Effexor XR qui soit compatible avec un traitement adéquat.

Insomnie et nervosité

L'insomnie et la nervosité liées au traitement ont été plus souvent rapportées chez les patients traités par la venlafaxine que chez ceux sous placebo (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**) au cours des essais sur la dépression, comme le montre le Tableau 2.

Tableau 2

Incidence d'insomnie et de nervosité dans les essais sur la dépression, contrôlés par placebo

	Dépression	
	Capsules de venlafaxine à libération prolongée	Placebo
Symptôme	n=357	n=285
Insomnie	17 %	11 %
Nervosité	10 %	5 %

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

Activation d'une manie/hypomanie

Au cours des études de phases II et III portant sur la dépression, un accès maniaque ou hypomaniaque est survenu chez 0,5 % des patients traités par *comprimés* de venlafaxine à libération immédiate et chez 0,3 % des patients traités par capsules de venlafaxine à libération prolongée. Comme tous les antidépresseurs, MYLAN-VENLAFAXINE XR devrait être utilisé 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. Les patients atteints de trouble bipolaire risquent davantage de connaître un épisode maniaque quand ils sont traités seulement par un antidépresseur. Par conséquent, la décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit 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 posologique est nécessaire chez ces patients. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques – Patients atteints d'insuffisance rénale et Posologie recommandée et ajustement posologique – Patients atteints d'insuffisance rénale).**

Fonction sexuelle/Reproduction

Voir **RÉACTIONS 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 conseiller aux patientes d'aviser leur médecin si elles deviennent enceintes ou ont l'intention de le devenir au cours du traitement.

Des rapports de pharmacovigilance 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, un soutien de la respiration par des moyens artificiels et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès la naissance. 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, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs incessants. Ces manifestations sont cohérentes soit avec un effet toxique direct de l'administration d'un ISRS ou d'un antidépresseur plus récent soit possiblement avec un syndrome de sevrage causé par le retrait soudain 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 MYLAN-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 : Puisqu'on a fait état du fait 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 MYLAN-VENLAFAXINE XR, il faut envisager la possibilité que son nourrisson présente, à l'arrêt de l'allaitement, des symptômes de sevrage.

Enfants (moins de 18 ans) : MYLAN-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)

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 %) des patients traités par les capsules de venlafaxine à libération prolongée, étaient âgés de 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 grave aiguë

Le traitement par la venlafaxine a été associé à une hypertension soutenue. De plus, des rapports de pharmacovigilance ont fait état de hausses tensionnelles graves 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 hypertensifs sous traitement. 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 grave 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 des patients sous placebo qui ont été traités pendant au moins 3 mois lors d'essais sur des troubles dépressifs majeurs, contrôlés par placebo (voir **EFFET INDÉSIRABLES, Modifications biologiques – Cholestérol**).

Le dosage du cholestérol sérique (y compris un bilan lipidique complet et ses fractions et une évaluation des facteurs de risque du patient) devraient être envisagé, surtout durant un traitement de longue durée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Réactions indésirables du médicament observées lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions 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 réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations 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 des capsules 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/capsules de venlafaxine à libération prolongée » équivalant à au moins le double de celle constatée dans le groupe placebo), dérivées du Tableau 4A dont l'incidence a été de 2 % ou plus, ont été les suivantes:

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.

Capsules 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.

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 capsules 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. Les manifestations les plus fréquentes (> 1%) associées à l'arrêt du traitement et 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:

RÉACTIONS INDÉSIRABLES (%) AYANT JUSTIFIÉ L'ARRÊT DU TRAITEMENT

	Venlafaxine à libération immédiate dans la dépression (n=2897)	PLACEBO dans la dépression (n=609)	Capsules de venlafaxine à libération prolongée dans la dépression (n=705)	PLACEBO dans la dépression (n=285)
SNC				
Somnolence	3	1	2	<1
Insomnie	3	1	<1	<1
Étourdissements	3	<1	2	1
Nervosité	2	<1	<1	1
Anxiété	2	1	<1	<1
Tremblements	<1	<1	<1	<1
Gastro-intestinales				
Sécheresse de la bouche	2	<1	<1	0
Anorexie	1	<1	<1	<1
Nausée	6	1	4	<1
Vomissement	<1	<1	1	0
Urogénitales				
Anomalies de l'éjaculation*	3	0	<1	<1
Impuissance*	<1	<1	0	0
Autres				
Céphalées	3	1	2#	1
Asthénie	2	<1	<1	1
Transpiration	2	<1	<1	0

* 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 suivant (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.

Capsules 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 des capsules de venlafaxine à libération prolongée ne peuvent être comparées avec les chiffres provenant des études cliniques sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate, qui comprenaient différents traitements, usages et investigateurs. Toutefois, les chiffres mentionnés pour les capsules 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.

TABEAU 4A : INCIDENCE DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO (POURCENTAGE¹) CHEZ LES PATIENTS DÉPRIMÉS

Système corporel	Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Capsules de 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
Cardiovasculaire	Vasodilatation	4	3	4	2
	Hausse de la tension artérielle/hypertension	2	<1	4	1
	Tachycardie	2	<1	<1	<1
Dermatologique	Transpiration	12	3	14	3
	Éruption cutanée	3	2	1	1
Gastro-intestinal	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
Métabolique	Perte de poids	1	<1	3	0
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 DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO (POURCENTAGE¹) CHEZ LES PATIENTS DÉPRIMÉS (Suite)

Système corporel	Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Capsules de venlafaxine à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Nerveux (Suite)	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
Respiratoire	Pharyngite	4	4	7	6
	Bâillements	3	0	3	0
Sensoriel	Troubles de la vision	6	2	4	<1
	Dysgueusie	2	<1	1	<1
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/CAPSULES DE 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; Pour les capsules de 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; Pour les capsules de 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 chez des patients déprimés a révélé un rapport avec la dose pour certaines des manifestations indésirables le plus souvent associées à la venlafaxine, comme le montre le tableau qui suit (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 de < 0,05) ont semblé indiquer un rapport avec la dose pour plusieurs des manifestations indésirables sur cette liste, y compris les frissons, l'hypertension, l'anorexie, les nausées, l'agitation, les étourdissements, la somnolence, les tremblements, les bâillements, la transpiration et l'éjaculation anormale.

TABLEAU 4B : INCIDENCE (POURCENTAGE) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES 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
Cardiovasculaire				
Hypertension	1,1	1,1	2,2	4,5
Vasodilatation	0	4,5	5,6	2,3
Gastro-intestinal				
Anorexie	2,2	14,6	13,5	17
Dyspepsie	2,2	6,7	6,7	4,5
Nausée	14,1	32,6	38,2	58
Vomissements	1,1	7,9	3,4	6,8

TABLEAU 4B : INCIDENCE (POURCENTAGE) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES 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)
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
Respiratoire				
Bâillements	0	4,5	5,6	8
Peau et annexes				
Transpiration	5,4	6,7	12,4	19,3
Sensoriel				
Troubles de l'accommodation	0	9,1	7,9	5,6
Génito-urinaire				
Anomalies de l'éjaculation/ 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)

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 de venlafaxine à libération prolongée 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.

Symptômes de sevrage

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 précommercialisation, 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 MYLAN-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 avec 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 mm Hg, calculées sur l'ensemble des groupes de doses, comparativement à des diminutions moyennes de 0,9 à 3,8 mm Hg dans les groupes sous placebo. Cependant, on a observé que l'augmentation de la **tension artérielle** est liée à la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypertension soutenue** pour les effets sur la tension artérielle).

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 mm Hg, comparativement à des diminutions moyennes de 0,5 à 1,4 mm Hg dans les groupes sous placebo.

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 par les comprimés de venlafaxine à libération immédiate pendant au moins 3 mois dans le cadre d'essais de prolongation sur 12 mois, contrôlés par placebo, portant 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, les capsules de venlafaxine à libération prolongée (chlorhydrate de venlafaxine) a été associée 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 dosage du cholestérol sérique (y compris un bilan lipidique complet et ses fractions et une évaluation des facteurs de risque du patient) devraient être envisagé, surtout durant un traitement de longue durée.

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 par les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et de 450 patients traités par 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 les capsules de venlafaxine à libération prolongée et de 285 patients traités par placebo dans le cadre d'études cliniques contrôlées sur la dépression. Le changement moyen par rapport au départ dans l'intervalle QT corrigé (QTc) était plus élevé chez les patients traités par les capsules de venlafaxine à libération prolongée que chez ceux traités par placebo dans les études sur la dépression (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Maladies cardiaques**).

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 2 897 sujets d'études de phase II ou III sur la dépression. Des doses multiples de capsules de venlafaxine à libération prolongée ont été administrées à 705 sujets d'études de phase III sur la dépression (ainsi que 96 sujets traités avec des comprimés de venlafaxine à libération immédiate). Les conditions et la durée de l'exposition à la venlafaxine variaient considérablement et comprenaient (en 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 des études de titration. Les manifestations indésirables associées à cette exposition ont été notées par des investigateurs 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 7 212 patients ayant reçu des doses multiples de l'une ou l'autre des formules de venlafaxine et ayant présenté 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), et de celles dont l'imputabilité à l'action du médicament était peu probable. 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 par 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 1 000; les manifestations **rares** sont survenues chez moins de 1 patient sur 1 000.

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.

Système 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 auriculo-ventriculaire 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, hématome, hémorragie muco-cutanée, infarctus du myocarde, pâleur, allongement des segments QT et QTc, arythmie sinusale, thrombophlébite, varices, insuffisance veineuse.

Système digestif :

Fréquentes : 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, hématomèse, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gingivale, hépatite, iléite, jaunisse, obstruction intestinale, sensibilité du foie, parotidite, parodontite, 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.

Système sanguin 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, thrombocytopénie.

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, hypoprotéïnémie, urémie.

Appareil locomoteur :

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

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

Système nerveux :

Fréquentes : hypoesthésie.

Peu fréquentes : akathisie, nervosité psychomotrice, ataxie, paresthésie péribuccale, 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, dépression psychotique, diminution des reflexes, augmentation des reflexes, 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 :

Fréquentes : prurit.

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

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

Sens :

Peu fréquentes : diplopie, assèchement oculaire, 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.

Système génito-urinaire :

Fréquentes : dysfonctionnement érectile.

Peu fréquentes : albuminurie, cystite, hématurie, leucorrhée*, calcul rénal, douleur rénale, anomalie de la fonction 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.

Réactions indésirables observées depuis la commercialisation du médicament et non

énumérés parmi les réactions indésirables observées 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. Elles comprennent les suivantes :

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.

Système 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 de la fonction hépatique 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, le risque d'interactions par divers mécanismes demeure une possibilité.

Interactions médicament-médicament

- ***Inhibiteurs de la monoamine oxydase* : Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Conversion d'un IMAO à un autre médicament 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 MYLAN-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 et la sibutramine; l'antibiotique linézolide le bleu de méthylène [teinture employée lors d'interventions chirurgicales] ou le millepertuis) est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient pour déceler toute manifestation indésirable aiguë 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 % en présence 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 niveaux élevés de la désipramine 2-OH.

L'imipramine a partiellement inhibé la formation d'ODV par le CYP2D6. Cependant, la concentration totale des composants actifs (venlafaxine et ODV) n'a pas été affectée par 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 pharmacocinétique 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 le 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 significativement modifié le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone).

- ***Indinavir***

Dans une étude menée chez 9 volontaires sains, l'administration quotidienne de 150 mg de venlafaxine a produit à l'état d'équilibre une diminution de 28 % de l'ASC d'une 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 le CYP2D6 a permis d'observer des concentrations plasmatiques plus élevées de venlafaxine et d'ODV chez la plupart des 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 MYLAN-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 du CYP2D6 et du CYP3A4. La venlafaxine est principalement métabolisée en son métabolite actif, l'ODV, par le CYP2D6. Le CYP3A4 est une voie secondaire relativement au CYP2D6 dans la biotransformation de la venlafaxine.

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

- **Médicaments qui inhibent les isoenzymes du cytochrome P450**

Inhibiteurs du CYP2D6 :

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

Les interactions médicamenteuses qui réduisent le métabolisme de la venlafaxine en ODV (*voir Imipramine précédemment*) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de venlafaxine et réduire celles du métabolite actif. L'administration concomitante d'inhibiteurs du 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 du CYP2D6.

- **Inhibiteurs du 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 le CYP3A3/4. L'administration concomitante d'un inhibiteur du 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 du CYP3A4 et de la venlafaxine de manière concomitante.

- **Inhibiteurs du CYP2D6 et du 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 plasmiqes de venlafaxine. Puisque les deux voies métaboliques principales de la venlafaxine relèvent du CYP2D6 et, à un degré moindre, du CYP3A3/4, l'administration concomitante d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes n'est pas recommandée durant le traitement avec la venlafaxine.

- **CYP3A4**

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

- **CYP1A2**

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

- **CYP2C9**

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

- **CYP2C19**

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

Rapports d'interactions médicamenteuses observées depuis la commercialisation

Des 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 les capsules de venlafaxine à libération prolongée.

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 dans le cas des ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre **MYLAN-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 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)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

- **MYLAN-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 de sevrage. Certains patients dépressifs ont d'ailleurs présenté de tels symptômes de sevrage. 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 de décroître graduellement la posologie de MYLAN-VENLAFAXINE XR et de surveiller le patient. La période nécessaire à la décroissance 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 décroissante minimale de 2 semaines est recommandée (voir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L’AUTOMUTILATION, Généralités, Agressivité et Symptômes de sevrage ainsi que RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Symptômes de sevrage)

- **Patients atteints d’insuffisance hépatique ou rénale :**
Un ajustement posologique est nécessaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières** ci-dessous).
- **Conversion d’un IMAO à un autre médicament ou vice versa :**
Au moins 14 jours devraient s’écouler entre l’arrêt d’un IMAO et le début d’un traitement par MYLAN-VENLAFAXINE XR. Parallèlement, on doit attendre au moins 14 jours après l’arrêt du traitement par MYLAN-VENLAFAXINE XR avant de commencer un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- **Conversion des comprimés de venlafaxine à libération immédiate à MYLAN-VENLAFAXINE XR :**
Dans le cas des patients déprimés recevant une dose thérapeutique de venlafaxine à libération immédiate, on peut remplacer ce médicament par MYLAN-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 MYLAN-VENLAFAXINE XR une fois par jour. Toutefois, des ajustements posologiques individuels pourraient être nécessaires.

Posologie recommandée et ajustement posologique

ADULTES

Patients atteints de trouble dépressif majeur

La dose recommandée de MYLAN-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. Chaque capsule doit être avalée entière avec de l’eau, sans être ouverte, croquée, mâchée ou mise dans l’eau. Bien que le lien entre la dose et la réponse antidépressive pour les capsules de venlafaxine à libération prolongée 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 des capsules de venlafaxine à libération prolongée à des doses supérieures à 225 mg/jour, ou chez les patients sévèrement déprimés.

Traitement d'entretien, de stabilisation ou prolongée

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la durée optimale du traitement de la dépression par les capsules de venlafaxine à libération prolongée.

Quelle que soit l'indication, pendant un traitement de longue durée, la posologie de MYLAN-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 des capsules de 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 avec capsules de venlafaxine à libération prolongée ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose de capsules 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 MYLAN-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 demeure nécessaire et si la dose est appropriée.

Populations particulières :

Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse

Des rapports de pharmacovigilance 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, un soutien de la respiration par des moyens artificiels et une alimentation par gavage. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes**). Avant d'administrer MYLAN-VENLAFAXINE XR à une femme enceinte pendant son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement.

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

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, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés. Au moment d'individualiser la posologie, on doit porter une attention toute particulière lorsqu'on augmente la dose.

Enfants

MYLAN-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**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Étant donné la diminution de la clairance et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV observées chez les patients atteints de cirrhose hépatique par rapport aux sujets normaux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance hépatique**), il faut diminuer d'environ 50 % la dose totale quotidienne administrée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il peut être souhaitable pour de tels patients 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.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Étant donné la diminution de la clairance de la venlafaxine et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 ml/min) par rapport aux sujets normaux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance rénale**), il faut diminuer de 25 à 50 % la dose totale quotidienne. Chez les patients hémodialysés, il faut réduire de 50 % la dose totale quotidienne et en retarder la prise jusqu'à la fin de la séance de dialyse (4 heures). 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

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, on doit communiquer avec le centre antipoison régional immédiatement.

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 respectifs 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 capsules de venlafaxine à libération prolongée seul ou en association avec d'autres médicaments, au cours des essais sur la dépression. Un patient a pris 6 g capsules 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 capsules de venlafaxine à libération prolongée et a rapporté une paresthésie au niveau des quatre membres, mais il s'est rétabli sans séquelles.

Rapports de pharmacovigilance sur la venlafaxine (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, des troubles 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, un ralentissement de l'augmentation des taux plasmatiques de créatine kinase, une rhabdomyolyse, une nécrose du foie, un syndrome sérotoninergique, des vertiges et des décès. Il est recommandé de surveiller les enzymes musculaires chez les patients ayant pris une surdose de venlafaxine pour déceler le développement d'une rhabdomyolyse au stade précoce et initier un traitement adéquat. Selon les rapports de pharmacovigilance portant sur la surdose par la venlafaxine (là où les quantités de surdose ont été fournies) des surdoses aiguës mortelles ont été signalées avec des doses de venlafaxine seule 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 par la venlafaxine. 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 et communiquer avec un centre antipoison pour se renseigner sur le traitement approprié actuel.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La venlafaxine est un dérivé bicyclique de la phénéthylamine, sans parente 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 de puissants inhibiteurs du recaptage neuronal de la sérotonine et de la noradrénaline, et de faibles inhibiteurs du recaptage de la dopamine.

Pharmacodynamique

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 de venlafaxine à libération prolongée

Après l'administration de capsules à libération prolongée de 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 est plus faible que son taux d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après l'administration de capsules de venlafaxine à libération prolongée (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures) 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 $5,7 \pm 1,81$ /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 de 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 de venlafaxine à libération prolongée est plus faible que son taux d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après l'administration de capsules de venlafaxine à libération prolongée (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures) 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.

Métabolisme : 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 le CYP2D6 et que la formation de N-déméthylvenlafaxine est catalysée par le CYP3A3/4. Les résultats des études *in vitro* ont été confirmés dans une étude clinique regroupant des métaboliseurs rapides et des métaboliseurs lents pour le CYP2D6. Malgré les différences métaboliques entre les métaboliseurs rapides et lents pour le 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. MYLAN-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 par 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 n'est généralement pas nécessaire.

Sexe : Des analyses pharmacocinétiques menées auprès de 547 patients traités par 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 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 graves 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 le 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'établir des schémas posologiques différents de venlafaxine pour ces deux groupes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15°C à 30 °C), au sec.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules à libération prolongée MYLAN-VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) sont disponibles en flacons de 100 et de 500 capsules, dans les concentrations suivantes (*la puissance est exprimée en terme de mg de venlafaxine*) :

37,5 mg: Capsule de grosseur 0 en gélatine dure avec capuchon opaque gris pâle et corps opaque de couleur peau, marquée de « G » sur le corps et de « VEN XR » sur « 37,5 » sur le capuchon, à l'encre rouge; la capsule contient un comprimé blanc rond biconvexe d'environ 6,0 mm de diamètre.

75 mg: Capsule de grosseur 0 en gélatine dure avec capuchon et corps opaques de couleur peau, marquée de « G » sur le corps et de « VEN XR » sur « 75 » sur le capuchon,

à l'encre rouge; la capsule contient deux comprimés blancs ronds biconvexes d'environ 6,0 mm de diamètre.

150 mg: Capsule de grosseur 00 en gélatine dure avec capuchon et corps opaques de couleur orange suédois, marquée de « G » sur le corps et de « VEN XR » sur « 150 » sur le capuchon, à l'encre blanche; la capsule contient trois comprimés blancs ronds biconvexes d'environ 6,8 mm de diamètre.

Composition:

Ingrédient médicamenteux

Chlorhydrate de venlafaxine

Ingrédients non médicamenteux

Acétone

Ammonio méthacrylate copolymère

Copolymère basique de méthacrylate de butyle

Gélatine USP

Hypromellose Ph.Eur

Oxyde de fer noir NF

Oxyde de fer rouge NF

Oxyde de fer jaune NF

Alcool isopropylique

Stéarate de magnésium Ph.Eur

Laurylsulfate de sodium Ph.Eur

Dioxyde de titane Ph.Eur

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de Venlafaxine

Nom chimique : (RS) - 1-(2-Diméthylamino-1-p-méthoxyphényle-thyl) chlorhydrate de cyclohexanol

(±)-1-[α-[(diméthylamino)méthyl]-p-méthoxy benzyl] chlorhydrate de cyclohexanol

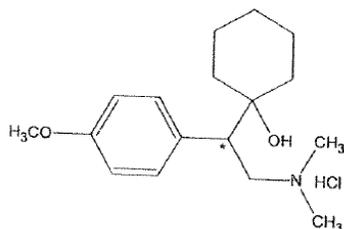
N,N-diméthyl-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-méthoxyphényl) chlorhydrate d'éthylamine

1-[(1RS)-2-(Diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]chlorhydrate de cyclohexanol

Formule moléculaire : Venlafaxine de base : $C_{17}H_{27}NO_2$
Chlorhydrate de venlafaxine : $C_{17}H_{27}NO_2HCl$

Masse moléculaire : Venlafaxine de base : 277,0 g/mol
Chlorhydrate de venlafaxine : 313,9 g/mol

Formule développée :



*Centre chiral

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre de couleur blanche à blanc cassé
Solubilité : Largement soluble dans le méthanol et dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, et pratiquement insoluble dans l'acétone
Valeur de pKa : 9,4
Coefficient de partage : 0,43 (octanol / eau)

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Trois études ont été menées pour comparer la biodisponibilité des capsules Mylan-venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée) avec Effexor® XR. Il s'agit de :

- Une étude de biodisponibilité comparative, à dose unique, croisée en deux périodes, randomisée, menée en insu portant sur les capsules à libération prolongée de 150 mg de Mylan-venlafaxine XR (Mylan Pharmaceuticals ULC) et d'Effexor XR (Wyeth Canada) à la suite de l'administration d'une dose de 150 mg à 27 sujets sains à jeun.
- Une étude de biodisponibilité comparative, à dose unique, croisée en deux périodes, randomisée, menée en insu portant sur les capsules à libération prolongée de 150 mg de Mylan-venlafaxine XR (Mylan Pharmaceuticals ULC) et d'Effexor XR (Wyeth Canada) à la suite de l'administration d'une dose de 150 mg à 30 sujets sains non à jeun.
- Une étude de biodisponibilité comparative, à doses multiples, croisée en deux périodes, randomisée, menée en insu portant sur les capsules à libération prolongée de 150 mg de Mylan-venlafaxine XR (Mylan Pharmaceuticals ULC) et d'Effexor XR (Wyeth Canada) à la suite de l'administration d'une dose quotidienne de 150 mg pendant 6 jours consécutifs à 35 sujets sains à jeun.

Les données de biodisponibilité comparative pour ces études sont résumées ci-dessous :

Tableau de résumé des données de biodisponibilité comparative pour l'étude à doses unique à jeun

Venlafaxine (1 x 150 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	1289,88 1882,41 (117,14)	1311,30 1836,23 (119,69)	98,37	84,87 – 114,01
ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	1345,69 1944,25 (116,42)	1359,14 1903,38 (122,27)	99,01	85,69 – 114,41
ASC _{0-x} (ng·h/mL)	1061,33 1361,63 (89,54)	1018,13 1235,54 (77,84)	104,24	91,61 – 118,62
C _{max} (ng/mL)	83,84 98,79 (69,52)	78,83 89,49 (56,25)	106,22	96,52 – 116,89
T _{max} § (h)	5,89 (38,65)	6,28 (22,55)		
T _{½ el} (h)	8,34 (38,26)	11,00 (39,83)		

* Mylan-venlafaxine XR, Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada

† Effexor® XR Wyeth® Canada, Canada

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

**Tableau de résumé des données de biodisponibilité comparative
Pour étude à dose unique non à jeun**

Venlafaxine (1 x 150 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	1938,50 2247,27 (53,35)	1825,34 2083,99 (51,17)	106,20	99,42 – 113,44
ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	2001,56 2302,99 (52,11)	1863,46 2119,71 (50,47)	107,41	100,14 – 115,21
ASC _{0-x} (ng·h/mL)	1612,31 1788,49 (43,26)	1405,16 1545,88 (42,82)	114,74	108,15 – 121,73
C _{max} (ng/mL)	128,41 137,45 (35,20)	117,65 123,63 (32,62)	109,15	103,52 – 115,08
T _{max} § (h)	7,48 (26,35)	5,85 (23,12)		
T _{½ el} (h)	7,10 (27,32)	9,91 (37,43)		

* Mylan-venlafaxine XR, Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada

† Effexor® XR Wyeth® Canada, Canada

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

**Tableau de résumé des données de biodisponibilité comparative
Pour l'étude à doses multiples à jeun**

Venlafaxine (1 x 150 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{tau} (ng·h/mL)	1618,69 1899,53 (78,97)	1515,98 1779,99 (79,40)	106,77	103,15 to 110,53
C _{max ss} (ng/mL)	106,79 120,25 (63,57)	105,89 116,90 (59,03)	100,86	95,80 to 106,18
C _{min ss} (ng/mL)	34,22 46,74 (112,01)	34,13 44,08 (110,91)	100,25	90,70 to 110,81
T _{max} § (h)	5,32 (22,70)	6,34 (20,67)		
FL [¶] (%)	107,06 (28,17)	114,31 (25,60)		

* Mylan-venlafaxine XR, Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada

† Effexor® XR Wyeth® Canada, Canada

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

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. La période de suivi afin d'observer tout signe de « rechute »* chez ces patients pouvait 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 de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée 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 capsules 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 capsules 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, les capsules de venlafaxine à libération prolongée se sont révélées supérieures 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, les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont été significativement plus efficaces 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 les capsules de 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 capsules de venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 26 semaines pour observer tout signe de « rechute »*. Le taux de « rechute »* a été significativement plus faible chez les patients qui ont continué à prendre des capsules de 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.

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 puissant inhibiteur 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 transformation de 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. Bien 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 pendant jusqu'à 18 mois chez la souris, 2 ans chez le rat et 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. Les principales observations des études de toxicité aiguë, des études à long terme et des études sur la fonction de reproduction sont énumérées ci-après.

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 les rats; la DL_{50} en administration i.v. chez la souris a été ≥ 48 mg/kg. Aucune lésion macroscopique liée au médicament n'a été observée et aucun examen microscopique n'a été effectué.

Toxicité a long terme/cancérogénicité

La toxicité subaiguë 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 aiguë a été établie chez le chien; et la toxicité aiguë et la cancérogénicité 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 cancérogénicité sur 18 mois. Des convulsions tonico-cloniques liées 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 cancérogénicité en administration aiguë 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 aiguë 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 l'étude de 6 mois, 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 aiguë devait être inférieure à 170 mg/kg. L'étude de cancérogénicité chez le rat a été menée avec des posologies de 0, 10, 35 et 120 mg/kg pendant 2 ans. Tout comme chez la souris, aucune cancérogénicité 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. Tout comme 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 à 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 vitro*, 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.

RÉFÉRENCES

1. Ballenger JC. Clinical Evaluation of Venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (3, Suppl 2):29S-35S.
2. Ballenger JC. Clinical Evaluation of Venlafaxine: Commentary. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3, Suppl 2):35S-36S.
3. Ballus C, Quiros G, De Flores T, 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, Bourin 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.
29. Pfizer Canada, Monographie de produit, Effexor® XR, Control #210424, Date de révision: le 26 février 2018.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉ AU CONSOMMATEUR

**Pr MYLAN-VENLAFAXINE XR
(Chlorhydrate de venlafaxine)
Capsules à libération prolongée**

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-VENLAFAXINE XR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-VENLAFAXINE XR. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-VENLAFAXINE XR afin de soulager vos symptômes de dépression (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs et malaises inexplicables)

Les effets de ce médicament :

MYLAN-VENLAFAXINE XR appartient à une classe de médicaments appelés antidépresseurs. MYLAN-VENLAFAXINE XR agit sur deux substances présentes naturellement dans le cerveau : la sérotonine et la noradrénaline.

Quand ne pas utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas MYLAN-VENLAFAXINE XR si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses composants (voir la liste des composants à la fin de cette section). Si vous ressentez une réaction allergique ou un effet secondaire grave ou inhabituel, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Ne prenez pas MYLAN-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).

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de venlafaxine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acétone, copolymère d'ammonio-méthacrylate, copolymère basique de méthacrylate de butyle, gélatine USP*, hypromellose Ph.Eur, oxyde de fer noir NF**, oxyde de fer rouge NF*, oxyde de fer jaune NF***, alcool isopropylique, stéarate de magnésium Ph.Eur, laurylsulfate de sodium Ph.Eur, dioxyde de titane Ph.Eur*

- * Présent dans l'enveloppe des capsules de toutes les concentrations
- ** Présent dans l'enveloppe des capsules de 37,5 and 150 mg
- *** Présent dans l'enveloppe des capsules de 150 mg seulement

Les formes posologiques sont :

MYLAN-VENLAFAXINE XR est disponible sous forme de capsules à libération prolongée contenant :

37,5 mg : Capsule de grosseur 0 en gélatine dure avec capuchon opaque gris pâle et corps opaque de couleur peau, marquée de « G » sur le corps et de « VEN XR » sur « 37,5 » sur le capuchon, à l'encre rouge; la capsule contient un comprimé blanc rond biconvexe d'environ 6,0 mm de diamètre;

75 mg : Capsule de grosseur 0 en gélatine dure avec capuchon et corps opaques de couleur peau, marquée de « G » sur le corps et de « VEN XR » sur « 75 » sur le capuchon, à l'encre rouge; la capsule contient deux comprimés blancs ronds biconvexes d'environ 6,0 mm de diamètre;

150 mg : Capsule de grosseur 00 en gélatine dure avec capuchon et corps opaques de couleur orange suédois, marquée de « G » sur le corps et de « VEN XR » sur « 150 » sur le capuchon, à l'encre blanche; la capsule contient trois comprimés blancs ronds biconvexes d'environ 6,8 mm de diamètre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Pendant un traitement avec ce type de médicament, vous devez être en mesure de bien communiquer votre condition, physique et mentale, à votre médecin.

MYLAN-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 vous-même d'interrompre 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 MYLAN-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 MYLAN-VENLAFAXINE XR dites à votre médecin ou 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;
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

Arrêt du traitement par MYLAN-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 la grossesse et sur les nouveau-nés

Des rapports de pharmacovigilance 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, un soutien de la respiration par des moyens artificiels et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès la naissance. Les symptômes signalés incluent la difficulté à se nourrir et/ou à respirer, les convulsions, les muscles soit trop tendus, soit trop détendus, l'agitation et les pleurs incessants.

Dans la plupart des cas, le nouvel antidépresseur avait été pris au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont cohérents soit avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le nourrisson, soit possiblement avec un syndrome de sevrage causé par le retrait soudain 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

MYLAN-VENLAFAXINE XR peut entraîner l'apparition d'un glaucome à angle fermé. Un examen des yeux avant de commencer à prendre MYLAN-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'oeil.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Il faut éviter de prendre du millepertuis quand on prend MYLAN-VENLAFAXINE XR.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

La prise de MYLAN-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 (avec ou sans ordonnance [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 dextrométhorphan,
- 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. la warfarine), l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène),
- certains médicaments pour l'épilepsie,
- la cimétidine.
- En général, la consommation d'alcool devrait être réduite à un minimum ou carrément évitée pendant un traitement par MYLAN-VENLAFAXINE XR.
- Le kétoconazole

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

- Il est très important que vous preniez MYLAN-VENLAFAXINE XR en suivant à la lettre les instructions de votre médecin.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais la dose de MYLAN-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, MYLAN-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 MYLAN-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.

Surdosage :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptôme.

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 INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-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 grave ou inhabituel, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin sans tarder.

Voici certains des effets secondaires de MYLAN-VENLAFAXINE XR :

- maux de tête (céphalées)
- 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 dont 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 MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-VENLAFAXINE XR et durant le traitement. Toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant de commencer un traitement par MYLAN-VENLAFAXINE XR. La tension artérielle peut changer 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.

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

Symptômes de sevrage

Vous devriez communiquer avec votre médecin avant d'arrêter de prendre vos capsules MYLAN-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 (instabilité psychomotrice), agressivité, confusion, convulsions, incoordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, fatigue, maux de tête, hypomanie (sauts 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), vertiges (impression que tout tourne) vomissements et autres symptômes ont été rapportés après l'arrêt du traitement, la réduction de la posologie de MYLAN-VENLAFAXINE XR, ou quand une dose est oubliée. Ces symptômes disparaissent généralement sans traitement. Avisez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme. Votre médecin pourrait ajuster la posologie de MYLAN-VENLAFAXINE XR afin de soulager les symptômes.

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 MYLAN-VENLAFAXINE XR, durant la grossesse ont présenté des symptômes tels que des difficultés à respirer ou à s'alimenter, de l'énervement et des pleurs incessants. Si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez le plus tôt possible avec votre médecin. Voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus à ce sujet.

EFFECTS 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 grave ci-après]		√	
Fréquent	Battements de cœur rapides		√	
Peu fréquent	Réactions allergiques [rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres,			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

EFFECTS 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	
	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	Acathisie [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		√	
Peu fréquent	Saignement gastro-intestinal [sang dans les vomissements ou les selles]			√
Rare	Crises convulsives [perte de connaissance accompagnée de			√

EFFECTS 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	
	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	Troubles 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'oeil, douleur dans les yeux et modifications de la vision			√
Voir Mises en garde et précautions	Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux		√	
Voir Effets secondaires : Mesures à prendre	Hypertension grave [symptômes : maux de tête, battements de cœur plus forts et peut-être plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue extrême, vision brouillée]			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

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

Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- Conservez MYLAN-VENLAFAXINE XR à la température ambiante (15°C 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 MYLAN-VENLAFAXINE XR, veuillez retourner les capsules inutilisées à votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux. Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 17 mai 2018.

