

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

^{Pr}**Sandoz Venlafaxine XR**

Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée

Capsules à libération prolongée renfermant 37,5 mg, 75 mg et 150 mg de venlafaxine (sous forme de chlorhydrate de venlafaxine), destinées à la voie orale

Antidépresseur/Anxiolytique

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Quebec
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :

9 mai 2008

Date de révision :

10 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270527

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	2023-05
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Cas particuliers	28
7.1.1 Grossesse	28
7.1.2 Allaitement.....	29
7.1.3 Enfants	29
7.1.4 Personnes âgées.....	29
8 EFFETS INDÉSIRABLES	29

8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	29
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	51
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	54
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	55
9.1	Interactions médicamenteuses graves	55
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	55
9.3	Interactions médicament-comportement	55
9.4	Interactions médicament-médicament.....	56
9.5	Interactions médicaments-aliments	66
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	66
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	67
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	67
10.1	Mode d'action	67
10.2	Pharmacodynamie	67
10.3	Pharmacocinétique	67
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	71
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	71
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	72
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	72
14	ESSAIS CLINIQUES.....	73
14.1	Essais cliniques, par indication	73
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	77
15	MICROBIOLOGIE.....	80
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	80
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	83
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	84

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) en capsules à libération prolongée est indiqué pour le soulagement symptomatique:

- du trouble dépressif majeur
- de l'anxiété qui cause une souffrance cliniquement significative, en cas d'anxiété généralisée. L'anxiété ou tension associées au stress de la vie quotidienne ne nécessitent généralement pas de traitement anxiolytique.
- de l'anxiété sociale, aussi appelée « phobie sociale »;
- du trouble panique avec ou sans agoraphobie, tel que défini dans le DSM-IV.

Emploi prolongé de Sandoz Venlafaxine XR : Le médecin qui choisit d'utiliser Sandoz Venlafaxine XR pour le traitement prolongé de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (*voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)*).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La prudence est de mise dans le traitement des personnes âgées. D'après les données provenant des études cliniques et de l'expérience clinique acquise auprès des personnes âgées, il n'existe pas de différence globale entre l'innocuité et l'efficacité observées chez ces patients, et celles observées chez les patients plus jeunes. Il n'est toutefois pas possible d'exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles que d'autres au médicament.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée sont contre-indiquées chez les patients :

- qui sont hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou encore aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète,

voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Sandoz Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou dans les deux semaines suivant l'interruption d'un traitement par IMAO. De même, il ne faut pas entreprendre de traitement par un IMAO dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par Sandoz Venlafaxine XR (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Grossesse** : En raison des conséquences sur la santé néonatale, Sandoz Venlafaxine XR ne doit pas être utilisé durant la grossesse — en particulier au cours du troisième trimestre —, à moins que les avantages ne l'emportent nettement sur les risques (voir [7.1.1 Grossesse](#)).
- **Insuffisance hépatique ou rénale** : Un ajustement posologique est requis (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Utilisation prolongée de Sandoz Venlafaxine XR :** Le médecin qui choisit d'utiliser Sandoz Venlafaxine XR pendant une période prolongée pour le traitement de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient. Quelle que soit l'indication pour laquelle Sandoz Venlafaxine XR est employé à long terme, la posologie doit demeurer aussi faible que le permet l'efficacité, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement (*voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)*).
- **Remplacement d'un IMAO par Sandoz Venlafaxine XR ou vice versa :** Sandoz Venlafaxine XR est contre-indiqué chez les patients sous IMAO. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par un IMAO et le début du traitement par Sandoz Venlafaxine XR. Réciproquement, un intervalle d'au moins 14 jours doit séparer l'arrêt du traitement par Sandoz Venlafaxine XR et le début d'un traitement par un IMAO (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

Patients atteints d'un trouble dépressif majeur

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

Patients souffrant d'anxiété généralisée

- La dose initiale de Sandoz Venlafaxine XR recommandée est de 37,5 mg/jour, à prendre en une seule prise avec de la nourriture, pendant une période de 4 à 7 jours.
- La dose habituelle est de 75 mg/jour en une seule prise.
- Si le tableau clinique le justifie, on peut envisager d'augmenter la dose par paliers de 75 mg/jour au maximum.
- Un intervalle d'au moins 4 jours doit être respecté entre chaque augmentation.
- La dose maximale recommandée est de 225 mg/jour en une seule prise.

Patients souffrant d'anxiété sociale (phobie sociale)

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

Trouble panique

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

Cas particuliers

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification de la posologie en raison de l'âge n'est recommandée chez les patients âgés. Cependant, comme avec n'importe quel antidépresseur, anxiolytique ou médicament contre l'anxiété sociale ou le trouble panique, il faut faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés, et particulier si la dose doit être augmentée.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants ([voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements](#))

[comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#)).

Insuffisance hépatique : Étant donné la diminution de la clairance et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV observées chez les patients atteints de cirrhose hépatique par rapport aux sujets normaux (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)), la dose totale quotidienne devrait être réduite d'environ 50% en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il peut d'ailleurs être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour chez ces patients. En raison des variations interindividuelles de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable de personnaliser la dose. Comme la clairance varie grandement d'un sujet cirrhotique à l'autre, il peut être nécessaire de réduire la dose de plus de 50 %, voire souhaitable de l'individualiser dans certains cas.

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 (débit de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min) par rapport aux sujets normaux (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)), il faut diminuer de 25 à 50 % la dose totale quotidienne. Chez les patients hémodialysés, il faut réduire de 50 % la dose totale quotidienne et en retarder la prise jusqu'à la fin de la séance de dialyse (4 heures). Il peut d'ailleurs être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour chez ces patients. Comme la clairance varie grandement d'un insuffisant rénal à l'autre, il peut être souhaitable d'individualiser la dose.

Traitement d'entretien/Poursuite du traitement/Prolongation du traitement

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

Quelle que soit l'indication, la posologie de Sandoz Venlafaxine XR doit toujours aussi faible que possible pendant un traitement prolongé, et la nécessité de poursuivre ledit traitement doit être réévaluée périodiquement (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Trouble dépressif majeur: On s'entend généralement pour dire que les épisodes aigus de dépression majeure nécessitent une pharmacothérapie continue pendant plusieurs mois ou plus après l'apparition d'une réponse au traitement de l'épisode aigu. On ignore si la dose nécessaire pour induire une rémission est identique à la dose requise pour le traitement d'entretien.

Le maintien de l'efficacité des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine a été prouvé dans une étude contrôlée par placebo au cours de laquelle des patients ayant répondu à un traitement initial de 8 semaines par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir soit un placebo, soit la même dose de venlafaxine (75, 150 ou 225 mg/jour, le matin), cette fois pendant 26 semaines (voir [14.1 Essais cliniques, par indication, Trouble dépressif majeur](#)).

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

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

Trouble panique : Lors d'une étude de 12 semaines sur le trouble panique dans laquelle des patients ayant répondu, au cours des deux dernières semaines, à un traitement de courte durée par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir soit un placebo, soit la même dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/jour) pendant 6 mois, les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée comme traitement d'entretien sont demeurés exempts de rechute bien plus longtemps que les patients sous placebo ([voir 14.1 Essais cliniques, par indication, Trouble panique](#)).

Interruption du traitement par la venlafaxine

En règle générale, on recommande de diminuer progressivement la dose de Sandoz Venlafaxine XR lorsque le traitement a duré plus d'une semaine, cela afin de réduire le risque d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement. L'apparition de tels symptômes a été évaluée aussi bien dans les cas de dépression que dans ceux d'anxiété généralisée. On a ainsi constaté que l'interruption brusque du traitement, ou la diminution soudaine ou graduelle de la dose de venlafaxine à diverses doses, étaient associées à l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmente avec la dose et la durée du traitement. Acouphène, agitation, agressivité, anorexie, anxiété, asthénie, cauchemars, céphalées, confusion, convulsions, diarrhée, dysphorie, étourdissements, fasciculation, fatigue, hypomanie, incoordination, insomnie, nausées, nervosité, paresthésie, sensations de choc électrique, somnolence, transpiration, troubles du sommeil, troubles sensoriels (y compris sensations ressemblant à des chocs électriques), vertiges, vomissements et xérostomie font partie des symptômes ayant été signalés. Ces symptômes étaient habituellement spontanément résolutifs, mais ils ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. On recommande donc de diminuer graduellement la posologie de Sandoz Venlafaxine XR et de surveiller le patient. La période nécessaire à la diminution de la posologie et l'ampleur de la diminution peuvent dépendre de la dose, de la durée du traitement et du patient. Si la venlafaxine est administrée depuis plus de 6 semaines, une période minimale de 2 semaines est recommandée. Chez certains patients, l'arrêt du traitement doit être très graduel et s'étaler sur des mois, voire plus longtemps ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation et Interruption du traitement](#)).

Grossesse : En raison du risque de symptômes de sevrage, une fois la décision prise de mettre fin au traitement, on recommande de réduire graduellement la posologie de Sandoz Venlafaxine XR plutôt que d'arrêter brusquement l'administration du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Interruption du traitement](#)).

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose omise ne doit pas être compensée par une dose deux fois plus élevée la fois suivante. Le patient doit laisser tomber la dose omise et prendre la prochaine à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Comptes rendus de surdosage avant la commercialisation

Comprimés de venlafaxine à libération immédiate : Parmi les patients ayant participé à l'évaluation du médicament avant sa commercialisation, on a relevé 14 cas de surdosage aigu avec la venlafaxine en comprimés à libération immédiate, seule ou en association avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Dans la majorité des cas, on a estimé que la dose totale de venlafaxine ingérée ne dépassait pas la dose thérapeutique habituelle de plus de quelques fois. En effet, on estime que les 3 patients qui ont pris les doses les plus élevées ont ingéré environ 6,75 g, 2,75 g et 2,5 g. Les concentrations plasmatiques maximales résultant de ces deux dernières quantités se sont élevées à respectivement 6,24 et 2,35 mcg/mL pour ce qui est de la venlafaxine, et à respectivement 3,37 et 1,30 mcg/mL pour la *O*-desméthylvenlafaxine. Les concentrations plasmatiques de venlafaxine n'ont pas été obtenues chez le patient ayant ingéré 6,75 g. Les 14 patients se sont tous rétablis sans séquelles. La plupart n'ont signalé aucun symptôme. Parmi les patients restants, la somnolence a été le symptôme le plus fréquemment signalé. Le patient qui avait ingéré 2,75 g de venlafaxine a eu deux convulsions généralisées et a présenté une prolongation de l'intervalle QTc, qui est passé de 405 ms initialement à 500 ms. Deux cas de tachycardie sinusale légère ont été signalés chez les autres patients.

Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée : Parmi les patients ayant participé à l'évaluation des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée avant leur commercialisation, on a relevé 2 cas de surdosage aigu avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, seul ou en association avec d'autres médicaments, au cours des essais sur la dépression. Un patient a pris 6 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée avec 2,5 mg de lorazépam. Ce patient a été hospitalisé, a reçu un traitement symptomatique et s'est rétabli sans effets indésirables. L'autre patient, qui avait pris 2,85 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, a signalé une paresthésie au niveau des 4 membres, mais il s'est rétabli sans séquelles. Pendant les essais sur l'anxiété, 2 cas de surdosage aigu avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été signalés. Un patient a pris 0,75 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à

libération prolongée, 200 mg de paroxétine et 50 mg de zolpidem. Ce patient, jugé alerte, capable de communiquer et un peu somnolent, a été hospitalisé, traité avec du charbon activé et s'est rétabli sans effets indésirables. L'autre patient a pris 1,2 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée. Ce patient, qui s'est rétabli sans problèmes particuliers, ressentait des étourdissements modérés, des nausées, un engourdissement des mains et des pieds, et des périodes de chaleur ou de froid 5 jours après le surdosage. Aucun surdosage aigu de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n'a été signalé pendant les essais sur l'anxiété sociale. Deux cas de surdosage aigu par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été signalés dans les essais sur le trouble panique. Un patient a pris 0,675 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée d'un seul coup et un autre en a pris 0,45 g pendant 2 jours. Aucun signe ni symptôme associés à ces surdosages n'ont été observés et aucun de ces patients n'a dû être traité.

Comptes rendus de surdosage après la commercialisation (forme pharmaceutique de venlafaxine inconnue)

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

Des études rétrospectives signalent que le surdosage de venlafaxine peut être associé à un risque d'issue mortelle plus élevé que le surdosage d'ISRS, mais qu'il est moins élevé qu'avec les antidépresseurs tricycliques. Selon les études épidémiologiques, les patients qui reçoivent un traitement par la venlafaxine présentent davantage de facteurs de risque de suicide que les patients sous ISRS. On ne sait pas très bien dans quelle mesure l'augmentation du risque d'issue fatale en cas de surdosage est attribuable à la toxicité de la venlafaxine et dans quelle mesure certaines des caractéristiques des patients traités par cet agent y contribuent. Afin donc de réduire le risque de surdosage, le médecin devrait prescrire la plus petite quantité de Sandoz Venlafaxine XR qui permette de bien maîtriser les symptômes du patient.

Traitement du surdosage

Le traitement du surdosage comporte les mêmes mesures générales que dans le cas de n'importe quel antidépresseur. Il faut donc dégager les voies respiratoires, puis oxygéner et

ventiler le patient. On recommande de surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. L'administration d'un traitement de soutien symptomatique général est également recommandée, mais on déconseille de provoquer le vomissement. Du charbon activé peut être administré. Par contre, étant donné l'importance du volume de distribution de la venlafaxine, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et l'exsanguino-transfusion ont peu de chance de succès. Aucun antidote spécifique de la venlafaxine n'est connu.

Le médecin qui fait face à un cas de surdosage doit considérer la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules (à libération prolongée) renfermant 37,5 mg, 75 mg et 150 mg de venlafaxine (sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)	Cellulose microcristalline, copovidone, éthylcellulose, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. Les capsules dures contiennent de la gélatine et du dioxyde de titane. De plus, les capsules de 37,5 mg contiennent de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune et de l'encre rouge. Les capsules de 75 mg contiennent de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge et de l'encre rouge. Les capsules de 150 mg contiennent l'AD&C bleu n° 1, de l'AD&C rouge n° 40, de l'AD&C jaune n° 6 et de l'encre blanche.

Capsule de 37,5 mg : Capsule de gélatine dure formée d'une coiffe opaque de couleur grise et d'un corps opaque de couleur pêche sur lequel figure l'inscription « VXR 37.5 » imprimée à l'encre rouge.

Capsule de 75 mg : Capsule de gélatine dure formée d'un corps et d'une coiffe opaques de couleur pêche portant sur le corps portant l'inscription « VXR 75 » imprimée à l'encre rouge.

Capsule de 150 mg : Capsule de gélatine dure formée d'un corps et d'une coiffe opaques orange foncé portant sur le corps l'inscription « VXR 150 » imprimée à l'encre blanche.

Les colorants utilisés dans les capsules Sandoz Venlafaxine XR sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Teneur	Corps	Coiffe	Couleur de l'encre utilisée pour l'impression
37,5 mg	Oxyde de fer noir Oxyde de fer rouge Dioxyde de titane	Oxyde de fer noir Oxyde de fer rouge Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Rouge
75 mg	Oxyde de fer noir Oxyde de fer rouge Dioxyde de titane	Oxyde de fer noir Oxyde de fer rouge Dioxyde de titane	Rouge
150 mg	AD&C bleu n° 1 AD&C rouge n° 40 AD&C jaune n°6 Dioxyde de titane	AD&C bleu n° 1 AD&C rouge n° 40 AD&C jaune n°6 Dioxyde de titane	Blanche

Conditionnement

Sandoz Venlafaxine XR à 37,5 mg est offert en flacons de PEHD contenant 100 capsules.

Sandoz Venlafaxine XR à 37,5 mg et à 150 mg est offert en flacons de PEHD contenant 100 et 500 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

- **Enfants : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo**

Si l'on en croit l'analyse récente de bases de données provenant d'essais contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs récents, l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, entre autres à un accroissement (par rapport aux taux observés avec le placebo) du risque d'idéations et de comportements suicidaires.

Le faible nombre de sujets par groupe dans les bases de données provenant d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux obtenus dans les groupes sous placebo, ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur les marges d'innocuité relative de ces médicaments.

- **Adultes et enfants : Données additionnelles**

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

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

Effectuée par la FDA, une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs pour le traitement des troubles psychiatriques chez les adultes de 18 à 24 ans a montré que l'administration de ces agents est associée à un risque de comportements suicidaires plus élevé que l'administration d'un placebo.

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

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

Les symptômes suivants ont été signalés : agressivité, agitation, anorexie, anxiété, asthénie, convulsions, incoordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse buccale, dysphorie, fasciculation, fatigue, symptômes grippaux, céphalées, hypomanie, troubles de l'équilibre et de la coordination, insomnie, nausées, cauchemars, nervosité, paresthésie, sensation de chocs

électriques, troubles sensoriels (y compris une sensation ressemblant à des chocs électriques), troubles du sommeil, somnolence, transpiration, acouphène, tremblements, vertiges et vomissements. Spontanément résolutifs en général, ces symptômes ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. Au cours des études de précommercialisation, les symptômes étaient, pour la plupart, d'intensité légère et ont disparu sans traitement.

L'apparition de symptômes à l'arrêt des traitements antidépresseurs est un phénomène bien connu, et ces symptômes peuvent parfois être prolongés et graves ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#); [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Des cas de suicide/d'idées suicidaires et d'agressivité ont été observés pendant la modification du schéma posologique de la venlafaxine, y compris à l'arrêt du traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)). Il est donc recommandé de procéder à une réduction graduelle et personnalisée de la posologie ainsi qu'à une surveillance étroite du patient lors de l'arrêt du traitement. L'intervalle entre l'apparition des symptômes et la réduction de la dose ou l'interruption du traitement varie d'un patient à l'autre; les symptômes peuvent apparaître la même journée ou survenir plusieurs semaines plus tard. Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut nécessiter des mois, voire plus longtemps ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Maladies concomitantes : On a peu d'expérience clinique en ce qui concerne l'administration de venlafaxine aux patients atteints de maladies concomitantes. La venlafaxine doit être administrée avec prudence aux patients qui présentent une maladie ou un état susceptibles de modifier la réponse hémodynamique ou le métabolisme ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Étant donné que certaines interactions médicamenteuses peuvent se produire, on doit demander au patient s'il prend ou a l'intention de prendre des médicaments délivrés sur ordonnance ou des produits en vente libre, y compris les produits naturels, les herbes médicinales et les compléments alimentaires ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#); [9.6 Interactions médicament-plantes médicinales](#)).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir les données animales sous [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénéicité](#); [Génotoxicité](#).

Appareil cardiovasculaire

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

Il faut utiliser ce médicament avec prudence chez les patients chez qui une augmentation de la tension artérielle pourrait compromettre la maladie sous-jacente. On doit évaluer au préalable la tension artérielle de tout patient qui recevra de la venlafaxine, puis la suivre régulièrement

par la suite. Toute hypertension préexistante doit donc être maîtrisée avant le début du traitement par la venlafaxine.

- **Hypertension aiguë grave** : Des cas alarmants d'élévation de la tension artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été signalés après la commercialisation du produit, dont la crise hypertensive et l'hypertension maligne. Les comptes rendus faisaient état aussi bien de patients normotendus que de patients hypertendus sous traitement. Tout patient qui présente des symptômes associés à une crise d'hypertension aiguë doit consulter son médecin, c'est-à-dire les patients qui se fatiguent pour un rien, qui ont des céphalées (en particulier si elles siègent au niveau de la nuque ou surviennent lors du réveil), qui présentent des battements cardiaques plus forts et possiblement plus rapides, des palpitations, des étourdissements, qui voient flou ou souffrent de douleurs thoraciques.
- **Hypertension soutenue** : La venlafaxine a été associée à des cas d'hypertension soutenue (voir le [Tableau 2](#)). Une augmentation soutenue de la tension artérielle peut avoir des conséquences néfastes. En cas d'augmentation soutenue de la tension artérielle durant le traitement, on a le choix entre une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement, tout dépendant des risques et des bienfaits éventuels.
- **Comprimés de venlafaxine à libération immédiate** : Le chlorhydrate de venlafaxine en comprimés à libération immédiate a été associé à des cas d'augmentation modeste mais soutenue de la tension artérielle lors des études précédant la commercialisation du médicament. Le tableau ci-après présente la fréquence des cas d'hypertension soutenue — définie comme une tension artérielle diastolique en supination (TADS) ≥ 90 mm Hg observée en cours de traitement et dépassant la valeur initiale de ≥ 10 mm Hg lors de 3 visites consécutives — pour diverses plages posologiques.

Tableau 2 : Probabilité d'une hausse soutenue de la TADS (regroupement d'études menées avant la commercialisation du chlorhydrate de venlafaxine dans la dépression)

Groupe de traitement	Fréquence de hausse soutenue de la TADS (%)	
	Comprimés à libération immédiate	Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine
< 100 mg / jour	2	3
101-200 mg / jour	5	2
201-300 mg / jour	6	4
≥ 300 mg / jour	13	NE*
Placebo	2	0

* Non évaluable

Une analyse des hausses tensionnelles observées chez les patients atteints d'hypertension prolongée et chez les 19 patients dont le traitement a été interrompu en raison d'hypertension

(< 1% du nombre total de patients traités par la venlafaxine) montre que la majorité de ces hausses se situaient entre 10 et 15 mm HG pour la tension artérielle diastolique en supination (TADS).

- **Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine**

- **Trouble dépressif majeur** : Une hausse moyenne finale (en cours de traitement) de < 1,2 mm Hg de la TADS a été observée chez les patients dépressifs traités par des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée lors d'essais contrôlés par placebo menés avant la commercialisation, comparativement à une diminution moyenne de 0,2 mmHg chez les patients traités par placebo. Moins de 3 % des patients ayant reçu des doses de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée de 75 à 300 mg/jour ont présenté une hypertension soutenue (définie comme une TADS > 90 mmHg et supérieure de > 10 mmHg à la valeur initiale à l'occasion de 3 consultations consécutives). Trop peu de patients ont reçu des doses supérieures à 300 mg/jour pour qu'il soit possible d'évaluer les effets d'une hausse systématiquement soutenue de la tension artérielle. Parmi les patients dépressifs ayant pris part aux essais à double insu menés avec placebo avant la commercialisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, moins de 1 % des sujets sous venlafaxine ont dû interrompre le traitement en raison d'une hausse de la tension artérielle, alors qu'ils étaient de 0,4 % dans le groupe ayant reçu le placebo.
- **Trouble d'anxiété généralisée** : Une hausse moyenne finale de 0,4 mm Hg de la TADS (en cours de traitement) a été observée chez les patients ayant reçu 37,5 à 225 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lors d'essais contrôlés par placebo sur le traitement de l'anxiété menés avant la commercialisation du produit, comparativement à une diminution moyenne de 0,8 mm Hg chez les patients traités par placebo.
- **Trouble d'anxiété sociale (phobie sociale)** : Une hausse moyenne finale (en cours de traitement) de 0,9 mmHg de la TADS a été observée chez les patients ayant reçu de 75 à 225 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre de 4 essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines, menés avant la commercialisation du produit et portant sur le traitement de l'anxiété sociale. Dans le cas des patients ayant reçu le placebo, on a plutôt observé une chute de 1,6 mmHg. Une diminution moyenne finale (en cours de traitement) de 0,2 mmHg de la TADS a été observée chez les patients ayant reçu une dose fixe de 75 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée au cours d'un essai contrôlé par placebo d'une durée maximale de 6 mois, mené avant la commercialisation du produit et portant sur le traitement de l'anxiété sociale. Dans le cas des patients ayant reçu soit une dose variable (allant de 150 à 225 mg/jour), soit un placebo, on a plutôt observé une augmentation moyenne de 1,5 mm Hg et une diminution moyenne de 0,6 mm Hg respectivement.

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

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

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

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

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

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

Modifications électrocardiographiques au cours des études cliniques : L'évaluation de l'électrocardiogramme de 769 patients ayant reçu des comprimés de venlafaxine à libération immédiate lors d'essais à double insu de 4 à 6 semaines montre que la fréquence des troubles de la conduction apparus lors de ces essais ne différait pas de celle observée chez les patients sous placebo.

On a analysé les ÉCG de 357 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et ceux de 285 patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'essais sur la dépression menés en double insu pendant une durée de 8 à 12 semaines et contrôlés par placebo. La variation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTc) était plus élevée chez les patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez les patients ayant reçu le placebo (augmentation de 4,7 ms avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et diminution de 1,9 ms avec le placebo). On ignore la portée

clinique de cette variation. Parmi 705 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre d'essais de phase III, trois sujets ont connu une prolongation de l'intervalle QTc durant le traitement, prolongation qui s'est étendue jusqu'à 500 ms. Au départ, l'intervalle QTc de ces trois patients était > 450 msec.

On dispose des ÉCG de 815 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et de 379 patients ayant reçu un placebo lors d'essais sur le trouble d'anxiété généralisée, menés en double insu pendant une durée maximale de 6 mois et contrôlés par placebo. La variation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTc) était sensiblement la même chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et chez les patients ayant reçu le placebo. L'un des 815 patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée a vu son intervalle QTc passer de 460 ms au départ à 593 ms.

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

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

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

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

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

Prolongation de l'intervalle QTc et torsades de pointes : L'effet de la venlafaxine sur l'intervalle QTc 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 de prolongation de l'intervalle QTc, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite ont été signalés après la commercialisation de la venlafaxine, même aux doses thérapeutiques. Il faut donc faire preuve de prudence si l'on prescrit de la venlafaxine à des patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT, ou encore à des patients qui prennent des agents réputés allonger l'intervalle QT — surtout s'ils présentent un risque élevé, comme les personnes âgées, les patients souffrant d'un syndrome du QT long congénital, d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie ([voir 5 SURDOSAGE](#); [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dépendance / Tolérance

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

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

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Une certaine altération de la performance psychomotrice a été observée chez des volontaires en bonne santé qui recevaient de la venlafaxine sous forme de préparation à libération immédiate selon un schéma posologique stable de 150 mg/jour. Il faut avertir les patients de faire preuve de prudence s'ils utilisent des machines dangereuses, dont la voiture, ou entreprennent des tâches qui requièrent de la vigilance avant d'avoir pu évaluer les effets du médicament sur leur propre performance psychomotrice.

Système endocrinien et métabolisme

Élévation du cholestérol sérique

Une augmentation cliniquement pertinente du cholestérol sérique total a été observée chez 5,3 % des patients traités par la venlafaxine et chez 0,0 % des patients sous placebo traités pendant au moins 3 mois dans les divers essais contrôlés par placebo sur le traitement des troubles dépressifs majeurs (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Hausse du cholestérol sérique](#)*).

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

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

Modification de l'appétit et variation du poids : Au cours des essais sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique, la fréquence d'anorexie et de perte de poids liées au traitement a été plus élevée chez les patients traités par la venlafaxine que chez les patients ayant reçu un placebo. Toute perte de poids significative — en particulier chez les patients maigres atteints de dépression ou d'anxiété généralisée — peut être un effet indésirable du traitement. La venlafaxine, seule ou en association avec d'autres produits comme la phentermine ou la sibutramine, n'est pas recommandée comme produit amaigrissant. Si l'on en juge d'après les mécanismes d'action connus, pareille association pourrait avoir des effets nocifs, comme un syndrome sérotoninergique (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

Appareil digestif

Des tests menés chez des volontaires en bonne santé indiquent que la tolérabilité de la venlafaxine, en égard à l'appareil digestif, varie d'une préparation à l'autre. Les résultats montrent que chez les volontaires sains, la fréquence et la gravité des nausées sont plus faibles

avec les capsules à libération prolongée qu'avec les comprimés à libération immédiate.

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

Hématologie

Saignements anormaux : Les ISRS et les IRSN, Sandoz Venlafaxine XR compris, peuvent perturber l'agrégation plaquettaire et par conséquent accroître le risque d'évènements hémorragiques. L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine ou d'autres anticoagulants peut augmenter encore davantage ce risque. Des comptes rendus de cas et des études épidémiologiques (études de cohortes ou cas-témoins) ont montré une association entre l'utilisation de médicaments qui perturbent le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies gastro-intestinales. Les réactions hémorragiques liées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient de manifestations bénignes — ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies — à des hémorragies mettant la vie du patient en danger. Les ISRS et les IRSN, Sandoz Venlafaxine XR compris, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (*voir [7.1.1 Grossesse](#)*).

Les patients doivent être avertis du risque d'hémorragie lié à la prise concomitante de Sandoz Venlafaxine XR d'une part, et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation d'autre part (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*). La prudence est de rigueur chez les patients qui ont des antécédents de trouble hémorragique ou dont l'état les prédispose aux hémorragies (p. ex. patients atteints de thrombopénie).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de son métabolite actif, la O-desméthylvenlafaxine (ODV), sont modifiés substantiellement chez les insuffisants hépatiques. Un ajustement posologique est donc de rigueur chez ces patients (*voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)*).

Système immunitaire

Les effets produits par la venlafaxine et l'ODV dans les études immunologiques étaient peu

nombreux et ne se sont généralement produits qu'avec l'administration de quantités supérieures aux doses requises pour produire un effet antidépresseur chez l'animal.

Réactions allergiques : Le patient doit être averti d'aviser le médecin en cas d'éruptions cutanées, d'urticaire ou d'un phénomène allergique apparenté (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Idéation suicidaire : Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires et autres signes de comportement suicidaire potentiel est recommandée chez tous les patients, quel que soit leur âge. Cette recommandation comprend également la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

Tension artérielle : On recommande de mesurer la tension artérielle du patient avant le début du traitement par la venlafaxine, puis de la vérifier régulièrement par la suite.

Hausse du cholestérol sérique : Un bilan lipidique complet (comprenant le dosage du cholestérol et de ses fractions) et une évaluation des facteurs de risque du patient devraient être envisagés, surtout en cas de traitement au long cours (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Modification des paramètres biologiques – Cholestérol](#)).

Appareil locomoteur

Risque de fractures osseuses : Selon les études épidémiologiques, l'exposition à certains antidépresseurs, dont les ISRS/IRSN, augmenterait le risque de fractures osseuses. Bien que celui-ci semble plus élevé au début du traitement, une augmentation significative du risque a également été observée à des stades plus avancés du traitement. La possibilité de fracture doit donc être prise en considération lors de la prise en charge de patients sous Sandoz Venlafaxine XR. Les personnes âgées et les patients qui ont d'importants facteurs de risque de fractures osseuses doivent être informés que des effets indésirables qui augmentent le risque de chutes, comme des étourdissements ou une hypotension orthostatique, peuvent survenir, surtout au début du traitement, mais aussi peu après son interruption. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il existe une corrélation entre l'administration d'ISRS/IRSN et la diminution de la densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. D'ici à ce que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité que l'administration prolongée d'ISRS/IRSN, y compris de Sandoz Venlafaxine XR, ait un effet sur la densité osseuse, possibilité qui doit être prise en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque importants de fractures.

Troubles neurologiques

Convulsions : Sandoz Venlafaxine XR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont

des antécédents de convulsions et son administration doit être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions. Des cas de convulsions ont également été signalés lors de l'arrêt du traitement, cas qui constituaient un symptôme de sevrage ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interruption du traitement](#)).

Lors des tests effectués avant la commercialisation des comprimés à libération immédiate, 8 cas (0,3 %) de crise convulsive ont été signalés parmi les 3082 patients ayant reçu cette préparation. Dans 5 de ces 8 cas, les patients recevaient des doses de 150 mg/jour ou moins. Aucune crise convulsive n'a été observée chez 705 patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lors des études sur la dépression menées avant la commercialisation, ni chez les 1 381 patients traités lors des études de précommercialisation sur l'anxiété généralisée ou chez les 277 patients traités lors des études de précommercialisation sur l'anxiété sociale. Dans les études sur le trouble panique, la proportion de patients ayant eu des convulsions a été de 0,1 % (1 patient sur 1001). Cependant, les patients qui présentaient des antécédents de crises convulsives ont été exclus de la majorité de ces études. Sandoz Venlafaxine XR doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédents de crises convulsives, et son administration doit être interrompue immédiatement chez tout patient qui présente des convulsions.

Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques : La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec les ISRS/IRSN, y compris Sandoz Venlafaxine XR, en particulier lors d'un traitement concomitant par d'autres agents sérotoninergiques ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. x. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation et diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexivité;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou inductible.

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec les capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, en particulier lors d'un emploi concomitant de neuroleptiques/antipsychotiques. Comprenant l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome, les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent celles de la toxicité sérotoninergique. Mais

contrairement à cette dernière, le syndrome malin des neuroleptiques peut également se manifester par une rigidité musculaire dite en « tuyau de plomb » et par une hyporéflexivité.

L'utilisation concomitante de Sandoz Venlafaxine XR et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Sandoz Venlafaxine XR doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques, des antipsychotiques/neuroleptiques ou des antagonistes dopaminergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si l'emploi concomitant de Sandoz Venlafaxine XR et d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée, surtout au début du traitement et lors de tout ajustement posologique. Si l'on soupçonne la présence d'une intoxication sérotoninergique, il faut songer à interrompre l'administration de l'agent sérotoninergique.

Ophthalmologie

Glaucome à angle fermé : Comme les autres antidépresseurs, Sandoz Venlafaxine XR peut causer une mydriase, ce qui peut entraîner une crise par fermeture de l'angle chez les patients dont les angles oculaires sont anatomiquement étroits. Les professionnels de la santé doivent dire aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas de douleur oculaire, de modifications de la vision, ou de gonflement ou de rougeur de l'oeil ou autour de l'œil.

Psychiatrie

Agressivité : De l'agressivité peut survenir chez certains patients qui prennent un antidépresseur, y compris la venlafaxine, qui en réduisent la dose ou qui cessent le traitement. Comme tel est le cas avec les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents d'agressivité.

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

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

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

Le traitement de l'anxiété généralisée ou de l'anxiété sociale nécessite les mêmes précautions que le traitement de la dépression (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

Insomnie et nervosité : Comme l'illustre le [tableau 3](#), l'insomnie et la nervosité liées au traitement ont davantage été signalées chez les patients traités par la venlafaxine que chez les patients ayant reçu un placebo (*voir* [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)) au cours des études sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique.

Tableau 3 : Fréquence d'insomnie et de nervosité dans les essais contrôlés par placebo portant sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique

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

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

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

Activation de la manie/hypomanie : Au cours des essais de phases II et III, un accès maniaque ou hypomaniaque a été observé chez 0,5 % des patients traités par la venlafaxine en comprimés à libération immédiate et chez 0,3 % et 0 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pour la dépression ou l'anxiété, respectivement. Pendant les études qui ont précédé la commercialisation sur l'anxiété sociale, 0,2 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont connu un accès maniaque ou hypomaniaque, manifestation qui n'est survenue chez aucun patient sous placebo. La proportion de patients ayant eu un épisode de manie ou d'hypomanie dans les études sur le trouble panique menées avant la commercialisation du produit a été de 0,1 % chez les sujets ayant reçu les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée et de 0,0 % ayant reçu un placebo. Parmi tous les patients traités par la venlafaxine, 0,4 % ont connu un épisode de manie ou d'hypomanie. Des cas de manie ou d'hypomanie ont également été signalés chez un petit nombre de patients traités par d'autres antidépresseurs en raison de trouble affectif majeur. Comme tous les autres antidépresseurs, Sandoz Venlafaxine XR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.

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

Fonction rénale

Hyponatrémie : La venlafaxine peut être associée à des cas d'hyponatrémie, en général chez des patients déshydratés ou présentant une déplétion volumique. Peuvent être plus à risque les patients âgés, les patients qui prennent des diurétiques et les patients qui présentent une déplétion volumique.

L'hyponatrémie semble réversible à l'arrêt du traitement.

Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : La venlafaxine peut être associée à des cas de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, en général chez des patients déshydratés ou présentant une déplétion volumique. Peuvent être plus à risque les patients âgés, les patients qui prennent des diurétiques et les patients qui présentent une déplétion volumique.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la venlafaxine et de son métabolite actif, l'ODV, est substantiellement modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire de 10 à 70 ml/min). Un ajustement posologique est donc nécessaire chez ces patients ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fécondité**

Les effets de la venlafaxine sur la fécondité humaine ne sont pas connus. D'après les études menées chez les animaux, l'exposition à l'ODV, métabolite majeur de la venlafaxine, entraînerait une diminution de la fécondité. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

- **Fonction sexuelle**

Dysfonctionnement sexuel : Les IRSN, dont la venlafaxine, peuvent causer des symptômes de dysfonctionnement sexuel. Il faut donc informer les patients que des cas de dysfonctionnement sexuel prolongés dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par IRSN ont été signalés (*voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)*).

- **Risque tératogène**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

Complications résultant d'une exposition à la fin du troisième trimestre

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à la venlafaxine, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Les manifestations cliniques signalées comprenaient la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, des convulsions, une instabilité thermique, des troubles de l'alimentation, des vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexivité, des tremblements, l'énerverment, l'irritabilité et des pleurs constants. Ces manifestations cadrent avec un effet toxique direct des ISRS ou des antidépresseurs de nouvelle génération, ou encore elles peuvent être dues à un syndrome de sevrage. Il convient de remarquer que dans certains cas, le tableau clinique cadre avec le syndrome sérotoninergique (*voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS](#), [Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)*). Le médecin qui prescrit à une femme enceinte Sandoz Venlafaxine XR durant le troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement (*voir [4.2 Dose](#)*

[recommandée et ajustement posologique](#)).

Le médecin traitant doit discuter avec la patiente de toute modification du traitement antidépresseur (y compris de la posologie) envisagée pendant la grossesse pour lui en expliquer les avantages et les risques.

L'exposition à des IRSN au milieu ou vers la fin d'une grossesse peut augmenter le risque de prééclampsie; peu avant l'accouchement, elle peut augmenter le risque d'hémorragie postpartum (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologie](#), [Saignements anormaux](#)).

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Sur les 2897 patients que comportaient les essais de phases II et III sur la venlafaxine en comprimés à libération immédiate, 357 (12 %) avaient 65 ans ou plus. Parmi les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant les études sur la dépression et sur l'anxiété généralisée menées avant la commercialisation, le nombre de sujets âgés de 65 ans ou plus était de 43 (4 %) et 77 (6 %) respectivement. Dans les études contrôlées par placebo sur l'anxiété sociale, dix patients (1 %) avaient 65 ans ou plus alors que dans les études contrôlées par placebo sur le trouble panique, 16 (2 %) patients étaient dans ce groupe d'âge. La prudence est de mise lors du traitement des personnes âgées. D'après les études cliniques, aucune différence n'a été observée dans l'ensemble entre ces patients et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité, et aucun compte rendu clinique n'a fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les jeunes patients. Cependant, on ne peut pas exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au produit.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les

taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Trouble dépressif majeur

Les manifestations indésirables le plus fréquemment associées à l'utilisation de la venlafaxine en comprimés à libération immédiate et du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (fréquence égale à 5 % ou plus) et non observées avec une fréquence équivalente chez les patients traités par le placebo durant les essais sur la dépression c'est-à-dire une fréquence au moins deux fois plus élevée chez les patients recevant l'une ou l'autre préparation de venlafaxine que dans le groupe sous placebo), sont les suivantes (d'après le [Tableau 4](#) — effets dont la fréquence a été de 2 %) :

Venlafaxine à libération immédiate : asthénie, transpiration, nausées, constipation, anorexie, vomissements, somnolence, xérostomie, étourdissements, nervosité, anxiété, tremblements, vue brouillée et troubles de l'éjaculation ou perturbation de l'orgasme chez l'homme.

Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : rêves anormaux, anorexie, étourdissements, xérostomie, nausées, nervosité, somnolence, transpiration, tremblements et troubles de l'éjaculation ou perturbation de l'orgasme chez l'homme.

Fréquence dans les essais contrôlés : Le [tableau 4](#) ci-après énumère les manifestations indésirables dont la fréquence, moins élevée chez les patients sous placebo, a été de 2 % ou plus chez les patients déprimés traités par la venlafaxine.

Venlafaxine à libération immédiate : Les patients ont participé à des essais contrôlés par placebo d'une durée de 4 à 8 semaines dans lesquels la posologie s'étalait de 75 à 375 mg/jour.

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

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

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

contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux au taux de fréquence d'effets secondaires dans la population à l'étude.

Tableau 4 : Fréquence (%)¹ des manifestations indésirables apparues pendant le traitement lors d'essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des patients déprimés

Appareil ou système	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Organisme entier				
Céphalée	25	24	26 #	33
Asthénie	12	6	8	7
Infection	6	5	6 #	9
Frissons	3	< 1	< 1	1
Appareil cardiovasculaire				
Vasodilatation	4	3	4	2
Hausse de la TA/ Hypertension	2	< 1	4	1
Tachycardie	2	< 1	< 1	< 1
Dermatologie				
Transpiration	12	3	14	3
Éruptions cutanées	3	2	1	1
Appareil 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
Métabolisme				
Perte de poids	1	< 1	3	0
Système nerveux				
Somnolence	23	9	17	8
Xérostomie	22	11	12	6
Étourdissements	19	7	20	9
Insomnie	18	10	17	11
Nervosité	13	6	10	5
Anxiété	6	3	2 #	5

Appareil ou système	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Tremblements	5	1	5	2
Rêves étranges	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
Pensées anormales	2	< 1	< 1	1
Appareil respiratoire				
Pharyngite	4	4	7	6
Bâillements	3	0	3	0
Organes des sens				
Troubles de la vue	6	2	4	< 1
Dysgueusie	2	< 1	1	< 1
Appareil génito-urinaire				
Troubles 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 Comprend les manifestations signalées par au moins 2 % des patients traités par la venlafaxine à libération immédiate/le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, lesquelles ont été arrondies au pourcentage le plus proche. Les manifestations dont la fréquence observée avec la venlafaxine à libération immédiate/le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée était égale ou inférieure à la fréquence observée avec le placebo comprennent les réactions suivantes : anxiété, blessure accidentelle, bronchite, céphalée, diarrhée, dorsalgie, douleur, douleur abdominale, dysménorrhée, dyspepsie, infection, palpitations, rhinite, sinusite et syndrome grippal.

Fréquence associée au médicament actif supérieure à 2 %, mais inférieure à la fréquence associée au placebo.

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

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

Effet de la dose sur la survenue d'effets indésirables : D'après une comparaison de la fréquence des effets indésirables observés aux diverses doses lors d'une étude à doses fixes (75, 225 et 375 mg/jour) comparant les comprimés de venlafaxine à libération immédiate avec un placebo chez des patients déprimés (Tableau 5), certains des effets indésirables les plus courants associés à l'emploi de la venlafaxine présentent une dépendance vis-à-vis de la dose. Ont été inclus dans ce tableau les effets de fréquence $\geq 5\%$ survenus au moins 2 fois plus souvent dans au moins un des groupes sous venlafaxine que dans le groupe sous placebo. D'après les tests effectués pour déterminer s'il existe une relation entre la dose et ces effets (test de Cochran-Armitage, avec $p < 0,05$ comme critère de test bilatéral exact), tel serait le cas pour plusieurs de ceux qui figurent dans cette liste, comme entre autres les frissons, l'hypertension, l'anorexie, les nausées, l'agitation, les étourdissements, la somnolence, les tremblements, les bâillements, la transpiration et les troubles de l'éjaculation.

Tableau 5 – Fréquence (en pourcentage) des effets indésirables survenus au cours du traitement dans un essai comparant diverses doses chez des patients déprimés

Appareil ou système	Placebo (n = 92)	Comprimés de venlafaxine à libération immédiate (mg/jour)		
		75 (n = 89)	225 (n = 89)	375 (n = 88)
Organisme entier				
Douleur abdominale	3.3	3.4	2.2	8
Asthénie	3.3	16.9	14.6	14.8
Frissons	1.1	2.2	5.6	6.8
Infection	2.2	2.2	5.6	2.3
Appareil cardiovasculaire				
Hypertension	1,1	1,1	2,2	4,5
Vasodilatation	0	4,5	5,6	2,3
Appareil digestif				
Anorexie	2,2	14,6	13,5	17
Dyspepsie	2,2	6,7	6,7	4,5
Nausées	14,1	32,6	38,2	58
Vomissements	1,1	7,9	3,4	6,8

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

Trouble d'anxiété généralisée

Les manifestations indésirables le plus fréquemment associées à l'utilisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant les essais sur l'anxiété généralisée ont été les suivantes (d'après le [Tableau 6](#) — effets dont la fréquence a été de 2 %) : nausées, xérostomie, anorexie, troubles de l'éjaculation, constipation, transpiration, troubles de la vue, impuissance chez l'homme, vasodilatation, étourdissements, somnolence, baisse de la libido, rêves anormaux, bâillements et tremblements.

Les tableaux [6](#) et [7](#) ci-dessous présentent les effets indésirables dont la fréquence, plus élevée que celle observée avec le placebo, a atteint 2 % ou plus chez des patients anxieux traités par du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée.

Tableau 6 — Fréquence (%) d'effets indésirables survenus au cours d'essais contrôlés par placebo menés en Amérique du Nord (210 US, 214 US et 218 US) sur les effets de la venlafaxine en capsules à libération prolongée chez des patients souffrant d'anxiété généralisée^{1,2} (8 à 12 semaines, doses de 75 à 225 mg)

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 600)	Placebo (n = 328)
Terme utilisé de préférence		
Organisme entier		
Asthénie	16	10
Blessure accidentelle	5	4
Fièvre	3	2
Frissons	3	<1
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	8	3
Hypertension	4	3
Tachycardie	3	2
Appareil gastro-intestinal		
Nausées	46	18
Xérostomie	24	9
Diarrhée	16	13
Anorexie	13	3
Constipation	12	6
Vomissements	7	4
Flatulence	3	2
Système nerveux		
Étourdissements	27	13
Somnolence	24	11
Insomnie	24	15
Nervosité	13	8
Diminution de la libido	6	3
Rêves anormaux	6	3
Tremblements	5	2
Hypertonie	4	3
Paresthésie	3	2
Pensées anormales	3	2
Secousses musculaires	3	<1
Trismus	2	<1
Confusion	2	<1
Appareil respiratoire		
Bâillements	5	<1
Augmentation de la toux	4	3
Peau et annexes		

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 600)	Placebo (n = 328)
Terme utilisé de préférence		
Transpiration	12	2
Organe des sens		
Troubles de la vue	8	1
Appareil génito-urinaire		
Trouble de l'éjaculation/perturbation de l'orgasme (hommes) ³	15	0
Anorgasmie (hommes) ³	4	<1
(femmes) ⁴	5	<1
Pollakiurie	3	0
Impuissance (hommes) ³	4	2
Troubles de la miction	6	<1
Troubles menstruels (femmes) ⁴	2	0
	3	2

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

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

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

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

Tableau 7 — Fréquence (%) des manifestations indésirables survenues lors d'un essai (378 EU, 24 semaines) ayant comparé les effets de diverses doses de venlafaxine administrées chez des patients souffrant d'anxiété généralisée^{1,2}

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Placebo (n = 130)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		
		37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Organisme entier				
Blessure accidentelle	4	5	5	7
Asthénie	9	11	13	12
Dorsalgie	5	7	5	5
Thoracalgie	2	5	2	2#
Kyste	0	1	2	0
Syndrome grippal	6	6	5	7
Céphalées	26	28	24	25
Infection	4	9	5	12
Syndrome de sevrage	0	0	0	2
Appareil cardiovasculaire				
Hypertension	2	1	2	5
Migraine	< 1	4	2#	2#
Tachycardie	0	0	2#	2
Vasodilatation	2#	4	2#	4
Appareil gastro-intestinal				
Anorexie	2#	4	2#	3
Constipation	5	8	13	15
Diarrhée	8	8	7	10
Xérostomie	4	6	13	17
Dyspepsie	5	4	6	3
Nausées	14	22	34	42
Vomissements	6	5	8	7
Appareil locomoteur				
Arthralgie	4	4	5	2#
Myalgie	2#	1	< 1	3
Ténosynovite	< 1	2	0	0
Système nerveux				
Rêves anormaux	2#	4	6	3
Anxiété	6	5	2#	7
Dépersonnalisation	< 1	< 1	< 1	2

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Placebo (n = 130)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		
		37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Dépression	2#	4	2	< 1
Étourdissements	14	15	22	31
Hypertonie	< 1	3	2#	3
Insomnie	10	7	12	15
Diminution de la libido	< 1	3	2#	4
Nervosité	2#	4	3	3
Paresthésie	2	1	2	10
Somnolence	4	1	6	7
Pensées anormales	0	2	0	0
Tremblements	0	2	4	4
Vertiges	< 1	2	2	0
Appareil respiratoire				
Bronchite	< 1	3	2#	4
Augmentation de la toux	2#	3	3	2
Dyspnée	2#	1	2	0
Rhinite	2#	4	4	3
Sinusite	< 1	4	5	4
Bâillements	0	0	2	5
Peau et annexes				
Eczéma	< 1	2	2#	2#
Éruptions cutanées	2#	< 1	3	2
Transpiration	5	9	11	18
Organes des sens				
Troubles de la vue	2#	< 1	8	4
Conjonctivite	0	4	2#	2#
Mydriase	0	< 1	< 1	2
Acouphène	< 1	4	4	3
Appareil génito-urinaire				
Troubles de l'éjaculation/perturbation de l'orgasme (hommes) ³	0	1	0	2
Anorgasmie (hommes) ³	0	2	0	8
(femmes) ⁴	0	0	0	2

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Placebo (n = 130)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		
		37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Dysménorrhée (femmes) ⁴	3	4	1	1
Dysurie	0	< 1	2	2#
Impuissance (hommes) ³	0	2	2	3
Ménorragie (femmes) ⁴	0	3	1	2
Pollakiurie	2#	2	< 1	2#

1 Fréquence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine en capsules à libération prolongée et à une fréquence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo.

Indique que la fréquence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

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

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

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

Trouble d'anxiété sociale

Les manifestations indésirables suivantes se sont non seulement produites chez au moins 5 % des patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant les essais sur l'anxiété sociale, mais elles sont survenues au moins deux fois plus souvent chez ces patients que chez ceux ayant reçu un placebo dans le cadre de 4 essais contrôlés d'une durée de 12 semaines sur le traitement de l'anxiété sociale ([Tableau 8](#)) : asthénie, nausées, anorexie, constipation, insomnie, xérostomie, somnolence, étourdissements, nervosité, diminution de la libido, tremblements, bâillements, transpiration, troubles de la vue, troubles de l'éjaculation, impuissance et anorgasmie chez l'homme et la femme. Les manifestations indésirables suivantes se sont non seulement produites chez au moins 5 % des patients ayant reçu quelque dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant un essai de 6 mois sur l'anxiété sociale, mais elles sont survenues au moins deux fois plus souvent chez ces patients que chez ceux ayant reçu le placebo ([Tableau 9](#)) : asthénie, vasodilatation, anorexie, constipation, nausées, étourdissements, xérostomie, diminution de la libido, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, secousses musculaires, pharyngite, bâillements, transpiration, troubles de la vue, troubles de l'éjaculation et impuissance chez l'homme et dysménorrhée chez la femme.

Les tableaux 8 et 9 ci-après présentent les manifestations indésirables dont la fréquence, moins élevée avec le placebo, a été de 2 % ou plus chez les patients traités par la venlafaxine lors d'essais d'une durée de 12 semaines et de 6 mois respectivement, menés chez des sujets

souffrant d'anxiété sociale.

Tableau 8 — Fréquence (%) des manifestations indésirables survenues pendant le traitement par la venlafaxine en capsules à libération prolongée au cours d'essais de courte durée (12 semaines, posologie : 75 à 225 mg) contrôlés par placebo (387 EU/CA, 388 EU, 392 US et 393 US) menés auprès de patients souffrant d'anxiété sociale^{1,2}

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 562)	Placebo (n = 566)
Terme utilisé de préférence		
Organisme entier		
Asthénie	19	8
Douleur abdominale	6	4
Blessure accidentelle	4	3
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	5	3
Palpitations	3	2#
Vasodilatation	2	1
Appareil gastro-intestinal		
Nausées	30	9
Anorexie	15	2
Constipation	9	3
Diarrhée	7	5
Dyspepsie	6	5
Vomissements	4	2
Métabolisme et nutrition		
Perte pondérale	3	< 1
Système nerveux		
Insomnie	23	8
Somnolence	18	7
Xérostomie	15	4
Étourdissements	15	8
Diminution de la libido	9	2
Nervosité	9	4
Tremblements	6	2#
Anxiété	6	4
Agitation	3	1
Rêves anormaux	3	1
Pensées anormales	2	< 1
Secousses musculaires	2	0
Troubles du sommeil	2#	< 1
Trismus	2#	0
Appareil respiratoire		

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 562)	Placebo (n = 566)
Terme utilisé de préférence		
Bâillements	7	< 1
Sinusite	2#	1
Peau		
Transpiration	15	4
Organes des sens		
Troubles de la vue	5	1
Acouphène	2#	< 1
Appareil génito-urinaire		
Troubles de l'éjaculation/perturbation de l'orgasme (hommes) ³	12	< 1
(femmes) ⁴	2#	< 1
Impuissance ³	7	2#
Anorgasmie (hommes) ³	7	< 1
(femmes) ⁴	4	0
Troubles menstruels ⁴	2#	1
Pollakiurie	2#	< 1

1 Fréquence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine en capsules à libération prolongée et à une fréquence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo.

Indique que la fréquence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

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

3 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 308; Placebo n = 284).

4 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets féminins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 254; Placebo n = 282).

Tableau 9 — Fréquence (%) des manifestations indésirables survenues pendant le traitement par la venlafaxine en capsules à libération prolongée au cours d'un essai de longue durée (6 mois, posologie : 75 à 225 mg) contrôlé par placebo (390 US) mené auprès de patients souffrant d'anxiété sociale^{1,2}

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150–225 mg (n = 129)	
Organisme entier			
Réaction allergique	< 1	2#	< 1
Asthénie	25	19	11

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150–225 mg (n = 129)	
Dorsalgie	9	5	8
Thoracalgie	3	2	0
Fièvre	3	0	2
Syndrome grippal	9	4	6
Céphalées	57	45	43
Douleur	9	5	7
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	3	7	4
Palpitations	3	4	< 1
Hypotension orthostatique	2#	< 1	0
Vasodilatation	2	5	2
Appareil digestif			
Anorexie	19	22	3
Constipation	8	9	2
Diarrhée	13	9	10
Dyspepsie	11	12	11
Dysphagie	0	2	0
Flatulences	3	4	2#
Nausées	37	34	10
Vomissements	5	4	3
Systèmes hématopoïétique et lymphatique			
Ecchymoses	< 1	2	0
Métabolisme et nutrition			
Hyperlipémie	2#	0	0
Gain pondéral	2	< 1	< 1
Appareil locomoteur			
Crampes dans les jambes	2#	< 1	0
Système nerveux			
Rêves anormaux	3	4	< 1
Agitation	3	2#	2#
Amnésie	2#	< 1	0
Apathie	< 1	2#	0
Dépersonnalisation	2	< 1	0
Étourdissements	24	19	12
Xérostomie	23	19	6
Insomnie	26	30	16
Diminution de la libido	5	10	2
Augmentation de la libido	2#	0	< 1

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150–225 mg (n = 129)	
Nervosité	10	14	6
Paresthésie	4	6	2#
Rêves anormaux	0	2#	< 1
Agitation	24	29	14
Amnésie	2	7	2#
Apathie	2	5	< 1
Dépersonnalisation	< 1	2#	0
Appareil respiratoire			
Asthme	2#	2	0
Dyspnée	2#	< 1	0
Pharyngite	11	9	5
Rhinite	13	6	7
Infections des voies respiratoires supérieures	8	5	7
Bâillements	5	12	0
Peau			
Dermatite de contact	0	2	0
Éruptions cutanées	5	< 1	3
Transpiration	10	12	2
Urticaire	< 1	2	0
Organes des sens			
Troubles de la vue	3	7	3
Conjonctivite	< 1	2	0
Mydriase	2#	4	0
Dysgueusie	0	2#	< 1
Acouphène	0	2	< 1
Appareil génito-urinaire			
Pollakiurie	0	2#	< 1
Troubles de la miction	2#	2#	0
Urines anormales	0	2#	0
Troubles de l'éjaculation/de l'orgasme (hommes) ³	12	18	1
(femmes) ⁴	0	2	0
Aménorrhée ⁴	0	4	0
Anorgasmie (hommes) ³	0	3	0
(femmes) ⁴	0	4	0
Dysménorrhée ⁴	13	12	5

Système ou appareil	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150–225 mg (n = 129)	
Impuissance ³	3	8	0
Troubles menstruels ⁴	0	2	0
Métrorragie ⁴	3	0	0
Grossesse inintentionnelle ⁴	2#	0	0
Spasmes utérins ⁴	2#	0	0

1 Fréquence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine en capsules à libération prolongée et à une fréquence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo.

Indique que la fréquence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

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

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

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

Trouble panique

Les effets indésirables suivants sont ceux qui se sont produits chez au moins 5 % des patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre des essais sur le trouble panique et dont la fréquence a été deux fois supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo ([Tableau 10](#)) : anorexie, constipation, xérostomie, somnolence, tremblements, éjaculation anormale chez l'homme et transpiration.

Le [tableau 10](#) ci-après présente les effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients ayant reçu de la venlafaxine dans le cadre des essais sur le trouble panique et dont la fréquence a été supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo.

Tableau 10 — Fréquence (%) des effets indésirables observés durant le traitement chez les patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pour le traitement du trouble panique dans le cadre des essais cliniques à court terme (10 à 12 semaines, plage posologique de 37,5 à 225 mg) 391 CA/EU, 353 US/CA, 398 EU et 399 AC contrôlés par placebo^{1,2}

Système ou appareil	Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée (n = 1001)	Placebo (n = 662)
Terme utilisé de préférence		
Organisme entier		
Asthénie	10	8

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

1 Exception faite des effets indésirables survenus aussi souvent ou moins souvent chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée que chez les patients ayant reçu le placebo, à savoir : douleur abdominale, vue anormale, blessure accidentelle, anxiété, dorsalgie, diarrhée, dysménorrhée, dyspepsie, syndrome grippal, céphalées, infection, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite, éruptions cutanées, rhinite et vomissements.

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

3 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, n = 335, placebo n = 238).

* Indique que la fréquence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

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

Dix-neuf pour cent (537/2897) des patients traités par la venlafaxine à libération immédiate et douze pour cent (88/705) des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans les essais de phases II et III sur la dépression ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Environ 18 % des 1 381 patients ayant reçu de la venlafaxine sous forme de capsules à libération prolongée pendant un maximum de 8 semaines

lors d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété généralisée ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 12 % des 555 patients traités par un placebo dans ces études. Environ 14 % des 562 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines dans 4 essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 5 % des 566 patients traités par un placebo dans ces essais. Environ 20 % des 257 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant 6 mois dans un essai clinique contrôlé par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 7 % des 129 patients ayant reçu le placebo dans ladite étude. Les manifestations les plus fréquentes ($\geq 1\%$) considérées comme liées au médicament et ayant mené à l'arrêt du traitement dans les 5 études (c.-à-d. les manifestations associées à l'arrêt du traitement qui se sont produites à peu près 2 fois plus souvent chez les patients traités par la venlafaxine que chez ceux traités par le placebo) figurent dans le [Tableau 11](#).

Tableau 11 – Pourcentage d'effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement

	Dans la dépression				Dans l'anxiété généralisée		Dans l'anxiété sociale	
	Venlafaxine en comprimés à libération immédiate (n = 2897)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 705)	Placebo (n = 285)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 1381)	Placebo (n = 555)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 819)	Placebo (n = 695)
SNC								
Somnolence	3	1	2	< 1	3	< 1	2	<1
Insomnie	3	1	< 1	< 1	3	< 1	2	<1
Étourdissements	3	< 1	2	1	4	2	2	<1
Nervosité	2	< 1	< 1	1	2	< 1	<1	0
Anxiété	2	1	< 1	< 1	1 #	1	<1	<1
Tremblements	< 1	< 1	< 1	< 1	1	0	<1	<1
Appareil digestif								
Xérostomie	2	< 1	< 1	0	2	< 1	<1	<1
Anorexie	1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	<1	<1
Nausées	6	1	4	< 1	8	< 1	3	<1
Vomissements	< 1	< 1	1	0	1	< 1	<1	0
Appareil génito-urinaire								
Éjaculation anormale*	3	0	< 1	< 1	< 1	0	<1	0
Impuissance*	< 1	< 1	0	0	<1	0	2	0
Autre								
Céphalées	3	1	2 #	1	3	< 1	1	<1
Asthénie	2	< 1	< 1	1	3	< 1	2	<1

	Dans la dépression				Dans l'anxiété généralisée		Dans l'anxiété sociale	
	Venlafaxine en comprimés à libération immédiate (n = 2897)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 705)	Placebo (n = 285)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 1381)	Placebo (n = 555)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 819)	Placebo (n = 695)
Transpiration	2	< 1	< 1	0	2	< 1	< 1	< 1

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

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

Adaptation à certaines manifestations indésirables

Une adaptation aux manifestations indésirables de la venlafaxine (adaptation considérable pour certaines d'entre elles, p. ex. étourdissements et nausées, mais moins importante dans le cas d'autres effets, p. ex. troubles de l'éjaculation et xérostomie) a été observée avec la poursuite du traitement lors d'études menées avant la commercialisation du produit au cours desquelles les sujets ont reçu soit des comprimés à libération immédiate pendant une période de 6 semaines, soit des capsules à libération prolongée pendant 12 semaines. Lors des études sur l'anxiété généralisée, la fréquence des nausées durant les semaines 1 et 2 a été de 28 % et de 14 % chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, et de 6 % et de 4 % chez les patients traités par le placebo, respectivement. La fréquence d'étourdissements durant les semaines 1 et 2 a été respectivement de 12 % et de 6 % chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, et de 4 % et de 4 % chez les patients traités par le placebo.

Modification des signes vitaux

Alors qu'aucune modification n'a été observée avec le placebo, le traitement par la venlafaxine en comprimés à libération immédiate (moyenne pour tous les groupes posologiques) a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 3 battements par minute dans les essais cliniques. Il a en outre été associé à une augmentation moyenne de la tension artérielle diastolique de 0,7 à 2,5 mm Hg (moyenne pour tous les groupes posologiques), contrastant ainsi avec le placebo, qui a plutôt été associé à une diminution de 0,9 à 3,8 mm Hg. Il faut cependant mentionner que la hausse de la tension artérielle présente une dépendance avec la dose (pour les effets sur la tension artérielle, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension soutenue](#)).

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

chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée pendant au plus 6 mois lors d'essais sur *l'anxiété généralisée* menés avant la commercialisation et contrôlés par placebo a entraîné une augmentation finale moyenne d'environ 2 bpm, comparativement à moins de 1 bpm avec le placebo.

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

Le traitement par la venlafaxine dans les essais sur l'anxiété sociale a également été associé à une variation de la tension artérielle en décubitus ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension soutenue](#)).

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

Le traitement par le chlorhydrate de venlafaxine dans les essais sur le trouble panique a également été associé à une variation de la tension artérielle en décubitus ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension soutenue](#)).

Variation des paramètres biologiques – Cholestérol

Des cas d'augmentation cliniquement et statistiquement significative de la cholestérolémie ont été observés dans les essais cliniques sur le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Hausse du cholestérol sérique](#)).

Venlafaxine en comprimés à libération immédiate : Les patients qui ont reçu des comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate pendant au moins 3 mois pour le traitement du trouble dépressif majeur dans le cadre d'essais de prolongation de 12 mois contrôlés par placebo ont présenté une augmentation finale moyenne du cholestérol total en cours de traitement de 9,1 mg/dL (0,2364 mmol/L), tandis que parmi les patients sous placebo, on observait plutôt une diminution de 7,1 mg/dL (0,1835 mmol/L). Liée à la durée du traitement au cours de l'étude, cette augmentation avait tendance à être plus marquée aux doses élevées. Une augmentation cliniquement pertinente du cholestérol sérique, définie comme 1) une augmentation finale du cholestérol sérique de > 50 mg/dL (1,2930 mmol/L) supérieure à la valeur initiale et atteignant > 261 mg/dL (6,7495 mmol/L) en cour de traitement ou 2), une augmentation moyenne du cholestérol sérique de > 50 mg/dL (1,2930 mmol/L) supérieure à la valeur initiale et atteignant > 261 mg/dL (6,7495 mmol/L) en cour de traitement, a été observée chez 5,3 % des patients sous venlafaxine et chez 0,0 % des patients sous placebo.

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

L'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant des périodes allant jusqu'à 8 semaines et 6 mois dans le cadre d'essais contrôlés par placebo menés avant la commercialisation sur l'anxiété généralisée a été associé à une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique d'environ 1,0 mg/dL (0,0247 mmol/L) et 2,3 mg/dL (0,0606 mmol/L) respectivement, tandis que les sujets sous placebo ont présenté une diminution finale moyenne de 4,9 mg/dL (0,1278 mmol/L) et de 7,7 mg/dL (0,1990 mmol/L) respectivement.

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

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

Les patients qui ont reçu des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée pour le traitement de l'anxiété sociale dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines menés avant la commercialisation ont présenté une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 8,8 mg/dL (0,227 mmol/L), une augmentation moyenne du C-HDL de 2,3 mg/dL (0,059 mmol/L) et une augmentation moyenne de 5,4 mg/dL (0,139 mmol/L) du C-LDL. Les patients qui ont reçu 75 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant tout au plus 6 mois

dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo mené avant la commercialisation sur l'anxiété sociale ont présenté une diminution finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 0,5 mg/dL (0,013 mmol/L), une diminution moyenne du C-HDL de 1,0 mg/dL (0,025 mmol/L) et une augmentation moyenne du C-LDL de 0,2 mg/dL (0,006 mmol/L). Les patients qui, dans la même étude et les mêmes circonstances, ont reçu des doses de 150 à 225 mg/jour ont présenté une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 12,5 mg/dL (0,322 mmol/L), une augmentation moyenne du C-HDL de 1,0 mg/dL (0,026 mmol/L) et une augmentation du C-LDL de 8,2 mg/dL (0,213 mmol/L).

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

Modifications électrocardiographiques

L'effet de la venlafaxine sur l'intervalle QT n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans une étude électrocardiographique poussée. 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.

L'analyse de l'ÉCG de 769 patients ayant reçu de la venlafaxine en comprimés à libération immédiate et de 450 patients ayant reçu un placebo lors d'essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de la dépression indique que le seul paramètre à avoir présenté une différence cliniquement significative entre les deux groupes était la fréquence cardiaque, qui était de 4 bpm plus élevée que la valeur initiale chez les patients sous venlafaxine.

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

traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez les patients traités par le placebo dans les essais sur la dépression, l'anxiété sociale et le trouble panique (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil cardiovasculaire](#), [Maladies cardiaques](#)).

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Dans le cadre de l'évaluation du médicament avant sa commercialisation, des doses multiples de chlorhydrate de venlafaxine en comprimés à libération immédiate ont été administrées à 2897 patients lors d'études de phases II-III sur la dépression. Des doses multiples de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été administrées à 705 patients lors d'études de phase III sur la dépression (ainsi qu'à 96 patients sous venlafaxine en comprimés à libération immédiate [*sic*]), à 1 381 patients lors d'études de phase III sur l'anxiété généralisée, à 819 patients lors d'études de phase III sur l'anxiété sociale et à 1 314 patients lors d'études de phase III sur le trouble panique. Les conditions de chacune de ces études et la durée de l'exposition à la venlafaxine étaient très variables d'un programme de mise au point à l'autre. En effet, ces deux programmes comprenaient (catégories se chevauchant) des études ouvertes et à double insu, des études contrôlées et d'autres non contrôlées, certaines menées auprès de patients hospitalisés (uniquement dans le cas des comprimés de venlafaxine à libération immédiate), d'autres menées auprès de consultants externes, et enfin des études à doses fixes et à doses variables. Les manifestations indésirables associées à cette exposition ont été notées par des chercheurs cliniciens ayant chacun leur propre terminologie. Par conséquent, il est impossible de fournir une estimation significative de la proportion de sujets souffrant de ces manifestations indésirables sans d'abord regrouper ces dernières en un plus petit nombre de catégories normalisées, rassemblant chacune des manifestations indésirables d'un même type.

Dans les énumérations qui suivent, les manifestations indésirables signalées ont été classifiées d'après une terminologie normalisée basée sur le dictionnaire COSTART. Par conséquent, la fréquence indiquée représente la proportion des 7 212 patients ayant reçu des doses multiples de l'une des formes pharmaceutiques de venlafaxine et ayant subi ladite manifestation indésirable à au moins une occasion lors du traitement par la venlafaxine.

Toutes les manifestations signalées ont été incluses, à l'exception de celles déjà citées dans les Tableaux [4](#) (dépression majeure), [5](#) (dépression majeure – effets liés à la dose), [6](#) (anxiété généralisée, Amérique du Nord), [7](#) (anxiété généralisée, essai 378 EU), [8](#) (anxiété sociale, essai à court terme), [9](#) (anxiété sociale, essai à long terme) et [10](#) (trouble panique) et de celles dont l'imputabilité à l'action du médicament était ténue. Dans les cas où le terme de COSTART était tellement général qu'il n'apportait aucun élément d'information utile, ce terme a été remplacé

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

Les manifestations indésirables ont ensuite été classifiées selon les systèmes et appareils de l'organisme et sont énumérées par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : les manifestations **fréquentes** sont celles qui sont survenues une fois ou plus chez au moins 1 patient sur 100; les manifestations **peu fréquentes** sont celles qui sont survenues chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1 000; les manifestations **rares** sont celles qui sont survenues chez moins de 1 patient sur 1 000.

Organisme entier : Fréquentes : douleur sous-sternale. **Peu fréquentes** : blessure délibérée, candidose, douleur pelvienne, malaises, œdème angioneurotique, œdème facial, réaction de photosensibilité, rigidité cervicale, surdosage, tentative de suicide. **Rares** : anaphylaxie, appendicite, bactériémie, odeur corporelle, carcinome, cellulite, granulome, haleine fétide.

Appareil cardiovasculaire : Fréquentes : palpitations. **Peu fréquentes** : angine de poitrine, arythmie, bradycardie, extrasystoles, hypotension, trouble vasculaire périphérique (surtout froideur des pieds ou des mains), syncope. **Rares** : anévrisme aortique, arrêt cardiaque, artérite, arythmie sinusale, bigéminie, bloc AV du 1^{er} degré, bloc de branche, coronaropathie, fragilité des capillaires, hématome, hémorragie mucocutanée, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance veineuse, ischémie cérébrale, pâleur, prolongation de l'intervalle QT (QTc), thrombophlébite, trouble cardiovasculaire (y compris troubles de la valvule mitrale et troubles de circulation), varices.

Appareil digestif : Fréquentes : augmentation de l'appétit. **Peu fréquentes** : bruxisme, candidose buccale, colite, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, gingivite, glossite, hémorragie rectale, hémorroïdes, méléna, œdème lingual, œsophagite, stomatite, ulcération buccale, ulcère gastro-intestinal. **Rares** : distention abdominale, chéilite, cholécystite, cholélithiase, coloration anormale de la langue, douleur biliaire, duodénite, hématémèse, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hépatite, hypertrophie des glandes salivaires, iléite, jaunisse, obstruction intestinale, parotidite, périodontite, rectite, reflux gastro-œsophagien, salivation accrue, selles molles, sensibilité hépatique, spasmes œsophagiens, trouble rectal.

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

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : Peu fréquentes : anémie, hémorragie gastro-intestinale, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, saignement muqueux, thrombocytémie. **Rares** : augmentation du temps de saignement, basophilie, cyanose, éosinophilie, lymphocytose, myélome multiple, purpura, thrombocytopénie.

Métabolisme et nutrition : Fréquentes : augmentation du cholestérol sérique, œdème. **Peu**

fréquentes : augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, augmentation de la phosphatase alcaline, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipémie, hypokaliémie, SIADH, soif. **Rares** : augmentation de l'azote uréique du sang, augmentation de la créatinine, bilirubinémie, cicatrisation anormale, déshydratation, diabète sucré, glycosurie, goutte, hémochromatose, hypercalciurie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypocholestérolémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, intolérance à l'alcool, urémie.

Appareil locomoteur : **Peu fréquentes** : arthrite, arthrose, bursite, éperons osseux, myasthénie. **Rares** : crampes musculaires, douleurs osseuses, fasciite plantaire, fracture pathologique, myopathie, ostéoporose, ostéosclérose, polyarthrite rhumatoïde, raideurs musculosquelettiques, rupture d'un tendon, spasmes musculaires.

Système nerveux : **Fréquentes** : hypoesthésie. **Peu fréquentes** : akathisie/nervosité psychomotrice, anomalies de la parole, ataxie, convulsions, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperesthésie, hyperkinésie, hypotonie, idéation suicidaire, incoordination, labilité émotionnelle, myoclonie, neuropathie, névralgie, paresthésie péri-buccale, psychose, réaction maniaque, stimulation du SNC, stupeur, syndrome sérotoninergique. **Rares** : anomalies ou changements de comportement, trouble d'adaptation, akinésie, abus d'alcool, aphasie, bradykinésie, syndrome buccolingual, accident cérébrovasculaire, convulsion, sensation d'ébriété, perte de conscience, idées délirantes, démence, dystonie, augmentation de l'énergie, paralysie faciale, anomalies de la démarche, syndrome de Guillain-Barré, idées d'homicide, hyperchlorhydrie, hystérie, troubles du contrôle des impulsions, hypokinésie, mal des transports, névrite, nystagmus, réaction paranoïaque, parésie, dépression psychotique, diminution des réflexes, augmentation des réflexes, torticolis.

Appareil respiratoire : **Peu fréquentes** : altération de la voix, congestion pulmonaire, épistaxis, hyperventilation, laryngisme, laryngite, pneumonie. **Rares** : atélectasie, apnée du sommeil, embolie pulmonaire, hémoptysie, hoquet, hypoventilation, hypoxie, œdème du larynx, pleurésie, présence accrue de crachats.

Peau et annexes : **Fréquentes** : prurit. **Peu fréquentes** : acné, alopecie, éruption maculopapuleuse, peau sèche, psoriasis. **Rares** : atrophie cutanée, coloration anormale de la peau, coloration anormale des cheveux, dermatite exfoliative, dermatite lichéniforme, diminution de la transpiration, éruption pétéchiale, éruption pustuleuse, éruption vésiculobulleuse, érythème noueux, furonculose, hirsutisme, hypertrophie cutanée, leucodermie, miliaire, ongles cassants, séborrhée, stries cutanées.

Organes des sens : **Peu fréquentes** : agueusie, diplopie, douleur oculaire, otite moyenne, parosmie, photophobie, sécheresse des yeux. **Rares** : anomalie du champ visuel, blépharite, cataracte, chromatopsie, diminution du réflexe pupillaire, exophtalmie, glaucome, hémorragie oculaire, hémorragie rétinienne, hémorragie sous-conjonctivale, hyperacousie, kératite, labyrinthite, lésion cornéenne, myosis, œdème conjonctival, œdème papillaire, otite externe, sclérite, surdité, troubles du corps vitré, uvéite.

Appareil génito-urinaire : Fréquentes : dysfonction érectile. **Peu fréquentes** : albuminurie, anomalie de la fonction rénale, calculs rénaux, cystite, douleur mammaire, douleur rénale, hématurie, leucorrhée*, nycturie, hémorragie vaginale*, incontinence urinaire, miction impérieuse, polyurie, pyurie, rétention urinaire, trouble de la prostate (prostatite, hypertrophie de la prostate et irritabilité prostatique comprises)*, vaginite*. **Rares** : anurie, avortement*, balanite*, cervicite*, cristallurie calcique, douleur cystique, écoulement mammaire, endométriose*, engorgement mammaire, gynécomastie*, hémorragie utérine*, hypertrophie mammaire, hypoménorrhée*, kyste ovarien*, lactation chez la femme*, mastite*, mastose sclérokytiste*, ménopause*, oligurie, orchite, priapisme*, pyélonéphrite, salpingite*, sécheresse vaginale*, urolithiase.

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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

Appareil cardiovasculaire : anomalies de l'ÉCG (comme la bigéminie, l'extrasystole ventriculaire, la fibrillation auriculaire, la fibrillation ventriculaire, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie ventriculaire et les torsades de pointe), cardiomyopathie liée au stress (cardiomyopathie Takotsubo), crise hypertensive, hypertension maligne, prolongation de l'intervalle QTc, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, mort subite.

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

Système endocrinien : augmentation de la prolactine.

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

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles : fracture osseuse.

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

Appareil locomoteur : rhabdomyolyse.

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

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

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

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

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase** : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 12 – Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	ÉC	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS	Sandoz Venlafaxine XR est contre-indiqué chez les patients sous IMAO. Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par IMAO et le début d'un traitement par Sandoz Venlafaxine XR. De plus, au moins 14 jours doivent être alloués après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de venlafaxine avant de commencer l'administration d'un IMAO.
Médicaments agissant sur le SNC	T	Des études <i>in vitro</i> ont montré que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs des opiacés, des benzodiazépines, de la phencyclidine (PCP) ou de l'acide <i>N</i> -méthyl-D-aspartique (NMDA). La venlafaxine ne possède pas d'action stimulante notable sur le SNC des rongeurs. Dans des études de discrimination de médicaments menées	Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi de la venlafaxine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence dans les cas où une telle association médicamenteuse serait nécessaire.

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		chez des primates, elle n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou dépresseur.	
<p>Agents sérotoninergiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triptans (p. ex. almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan); • ISRS; • Autres IRSN; • Linézolide (antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif); • Amphétamines; • Lithium; • Opioïdes (comprenant buprénorphine, fentanyl et analogues, dextrométhorphan, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone et pentazocine); • Bleu de méthylène (teinture chirurgicale); • Précurseurs de la sérotonine, comme les suppléments de tryptophane. 	T	De rares comptes rendus de pharmacovigilance décrivent des patients qui ont présenté des symptômes évoquant ou confirmant un syndrome sérotoninergique après avoir pris un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) en concomitance avec un agoniste des récepteurs 5HT ₁ (triptan) ou encore avec du lithium.	<p>Compte tenu de ce que l'on connaît du mécanisme d'action de la venlafaxine et de la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise en cas d'administration de Sandoz Venlafaxine XR en concomitance avec d'autres agents qui peuvent agir sur le système de neurotransmission sérotoninergique.</p> <p>Si un traitement concomitant par Sandoz Venlafaxine XR et un agent sérotoninergique est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient et de surveiller les signes de manifestations indésirables à court et à long termes (<i>voir</i> 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Modification de l'appétit et variation du poids; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Toxicité</p>

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques).
<p>Médicaments qui prolongent l'intervalle QT</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone); • Antidépresseurs (p. ex. citalopram, fluoxétine, sertraline), antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline); • Opioides (p. ex. méthadone); • Macrolides antibiotiques et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus); • Quinolones antibiotiques (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); • Antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine); • Antifongiques azolés 	T		<p>Comme il n'existe pas d'étude qui se soit penchée sur les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'administration concomitante de venlafaxine et d'autres produits médicaux qui allongent l'intervalle QT, la possibilité d'un effet additif ne peut être exclue. Par conséquent, l'administration de venlafaxine avec des agents qui prolongent assurément l'intervalle QT n'est pas recommandée.</p>

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>(p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dompéridone; • Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. dolasétron, ondansétron); • Inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib); • Inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex. vorinostat); • Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol) 			
<p>Médicaments agissant sur les électrolytes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques de l'anse, thiazides et diurétiques apparentés; • Laxatifs et lavements; • Amphotéricine B; • Corticostéroïdes à doses élevées 	T		<p>L'administration de venlafaxine en concomitance avec des médicaments susceptibles de perturber l'équilibre électrolytique est déconseillée.</p>
Cimétidine	EC	<p>L'administration concomitante de cimétidine et de venlafaxine à 18 sujets masculins en bonne santé dans le cadre d'une étude réalisée à l'état d'équilibre pour les deux médicaments s'est soldée par une inhibition du métabolisme de premier passage de la venlafaxine. La clairance</p>	<p>Par conséquent, l'activité pharmacologique globale de la venlafaxine et de l'ODV ne devrait augmenter que légèrement, raison pour laquelle aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez la plupart des adultes normaux.</p> <p>Toutefois, l'interaction entre la cimétidine et la venlafaxine n'est pas connue chez les patients</p>

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		de la venlafaxine administrée par voie orale a été réduite d'environ 43 %, tandis que l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) du médicament ont augmenté d'environ 60 %. La pharmacocinétique de l'ODV n'a toutefois pas changé.	âgés et chez les patients atteints d'hypertension artérielle préexistante, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. Comme elle pourrait être plus prononcée que chez les sujets en bonne santé, on conseille de faire preuve de prudence chez ces patients.
Halopéridol	EC	L'administration de venlafaxine à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour chez 24 sujets en bonne santé a provoqué une diminution de 42 % de la clairance totale (Cl/F) d'une seule dose orale de 2 mg d'halopéridol, ce qui a entraîné une hausse de 70 % de l'ASC de l'halopéridol. En outre, la C_{max} de l'halopéridol a augmenté de 88 %, mais sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) n'a pas varié.	On ignore le mécanisme à l'origine de cette interaction.
Imipramine	EC	La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et de la 2-hydroxy-imipramine. Cependant, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de la désipramine (le	On ne connaît pas la portée clinique de niveaux élevés de 2-hydroxydésipramine. Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>métabolite actif de l'imipramine) ont augmenté d'environ 35 % avec l'emploi de la venlafaxine. L'ASC de la 2-hydroxydésipramine a augmenté d'au moins 2,5 fois (avec la venlafaxine en capsules à 37,5 mg q12 h) et de 4,5 fois (avec la venlafaxine en capsules à 75 mg q12 h).</p> <p>L'imipramine a partiellement inhibé la formation d'ODV par le CYP2D6. Cependant, la concentration totale des composants actifs (venlafaxine et ODV) n'a pas été affectée par l'administration concomitante d'imipramine.</p>	
Métoprolol	EC	L'administration concomitante de venlafaxine (50 mg aux 8 heures pendant 5 jours) et de métoprolol (100 mg aux 24 heures pendant 5 jours) à des volontaires sains participant à une étude sur les interactions pharmacocinétiques entre ces deux agents a entraîné une augmentation de la	On ignore la portée clinique de cette observation. Prudence et surveillance de la tension artérielle sont recommandées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension).

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>concentration plasmatique du métoprolol d'environ 30 % à 40 %, mais celle de son métabolite actif, l'α-hydroxymétoprolol, n'a subi aucune variation.</p> <p>Le métoprolol n'a pas eu d'incidence sur le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, l'ODV.</p>	
Rispéridone	EC	<p>La venlafaxine administrée à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour a légèrement inhibé la biotransformation de la rispéridone (administrée en une dose orale unique de 1 mg) en son métabolite actif par le CYP2D6 — la 9-hydroxyrispéridone —, ce qui a fait augmenter d'environ 32 % l'ASC de la rispéridone. Par contre, l'administration concomitante de venlafaxine n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone).</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Indinavir	EC	Dans une étude menée	La portée clinique de ces

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		chez 9 volontaires sains, l'administration quotidienne de 150 mg de venlafaxine a produit à l'état d'équilibre une diminution de 28 % de l'ASC d'une dose orale unique de 800 mg d'indinavir et une réduction de 36 % de sa C _{max} . La pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV n'a pas été modifiée par l'indinavir.	observations est inconnue.
Kétoconazole	EC	Une étude de pharmacocinétique menée chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) des substrats du CYP2D6 a montré que l'administration concomitante de kétoconazole avec la venlafaxine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine et d'ODV. Ainsi la C _{max} de la venlafaxine a-t-elle augmenté de 26 % chez les MR et de 48 % chez les ML. La C _{max} de l'ODV a quant à elle augmenté de 14 % chez les MR et de 29 % chez les ML. En ce qui a trait à l'ASC,	Prudence recommandée.

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		celle de la venlafaxine a augmenté de 21 % chez les MR et de 70 % chez les ML; celle de l'ODV a subi une hausse de 23 % et de 141 % chez les MR et les ML respectivement.	
Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex. warfarine, AINS, AAS et autres anticoagulants)	EC	<p>Diverses perturbations des effets anticoagulants, y compris un accroissement des saignements, ont été signalées par suite de l'administration concomitante de warfarine et d'un ISRS ou d'un IRSN.</p> <p>D'autres comptes rendus mentionnent que l'administration de venlafaxine en capsules à des patients traités par la warfarine a entraîné une augmentation du temps de Quick, du temps de céphaline ou du RNI.</p>	<p>La sérotonine libérée par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) qui ont montré une association entre la prise de psychotropes qui perturbent le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'utilisation concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser le risque d'hémorragie.</p> <p>Les patients sous warfarine doivent être surveillés de près lorsqu'on amorce ou qu'on interrompt un traitement concomitant par Sandoz Venlafaxine XR (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux).</p>
Inhibiteurs du CYP2D6	EC	Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent que la	Les interactions médicamenteuses qui

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>venlafaxine est métabolisée en son métabolite actif, l'ODV, par le CYP2D6, l'isoenzyme responsable du polymorphisme génétique observé dans le métabolisme de plusieurs antidépresseurs. Il peut donc y avoir interaction entre la venlafaxine et les médicaments qui inhibent le métabolisme lié au CYP2D6.</p>	<p>réduisent le métabolisme de la venlafaxine en ODV (<i>voir</i> Imipramine ci-dessus) 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 des concentrations du métabolite actif. Toutefois, la venlafaxine et l'OVD étant tous deux pharmacologiquement actifs, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de venlafaxine et d'un inhibiteur du CYP2D6.</p>
Inhibiteurs du CYP3A3/4	EC	<p>Des études menées <i>in vitro</i> indiquent que la venlafaxine est probablement métabolisée en un métabolite de faible importance et moins actif, la <i>N</i>-desméthylvenlafaxine,</p>	<p>L'utilisation concomitante l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de venlafaxine pourrait faire augmenter les taux de venlafaxine et d'ODV (<i>voir</i> Kétoconazole ci-dessus). La prudence est donc de mise si le traitement du patient</p>

Nom propre/Nom habituel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		par le CYP3A3/4.	prévoit l'administration d'un inhibiteur du CYP3A4 en concomitance avec de la venlafaxine.
Inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4	T	L'administration concomitante devrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine.	Étant donné que les deux voies métaboliques principales de la venlafaxine relèvent du CYP2D6 et, à un degré moindre, du CYP3A3/4, l'administration concomitante d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes n'est pas recommandée durant le traitement par la venlafaxine.
Clozapine	ÉC	Des comptes rendus ont fait état d'une relation temporelle entre l'augmentation des taux de clozapine observée après l'ajout de venlafaxine et certaines manifestations indésirables, notamment des crises convulsives.	Prudence recommandée

Légende : EC : Essai clinique; ÉC : Étude de cas; T : Interaction théorique

9.5 Interactions médicaments-aliments

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Millepertuis

Comme dans le cas des autres ISRS, une interaction pharmacodynamique peut se produire entre Sandoz Venlafaxine XR et le millepertuis, ce qui pourrait augmenter les effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le dépistage urinaire de la phencyclidine (PCP) ou d'amphétamines par dosage immunologique chez des patients sous venlafaxine a parfois donné des résultats positifs qui n'auraient pas dû l'être. Ce problème, qui peut persister plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la venlafaxine, est dû au fait que ce type de test n'est pas suffisamment spécifique. Par contre, d'autres méthodes permettent de distinguer la venlafaxine de la PCP et des amphétamines, telle la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

10.2 Pharmacodynamie

La venlafaxine et l'ODV n'ont pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques et α 1-adrénergiques *in vitro*. Or on sait que les divers effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires observés avec d'autres psychotropes sont probablement dus, justement, à l'activité pharmacologique de ces agents sur ces récepteurs. En outre, la venlafaxine et l'ODV n'inhibent pas la monoamine-oxydase (MAO).

Les résultats de tests menés chez des volontaires en bonne santé montrent que la tolérabilité gastro-intestinale de la venlafaxine varie d'une préparation à l'autre. D'après les données obtenues chez des volontaires en bonne santé, la fréquence et la gravité des nausées sont plus faibles avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée qu'avec la venlafaxine en comprimés à libération immédiate.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : Après l'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes en $6,0 \pm 1,5$ et $8,8 \pm 2,2$ heures respectivement. La vitesse d'absorption de la venlafaxine administrée sous forme de capsules

de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée est plus faible que la vitesse d'élimination. Par conséquent, après l'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine (15 ± 6 heures) n'est pas la véritable demi-vie d'élimination observée après l'administration de comprimés à libération immédiate (5 ± 2 heures), mais plutôt la demi-vie d'absorption. D'après les études de bilan de masse, l'administration d'une dose orale unique entraîne une absorption d'au moins 92 % de la venlafaxine.

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

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

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

L'administration de doses quotidiennes égales de venlafaxine, sous forme de comprimés à libération immédiate ou de capsules à libération prolongée, a entraîné une exposition (ASC ou aire sous la courbe) à la venlafaxine et à l'ODV semblable dans les deux cas, et les fluctuations des concentrations plasmatiques étaient légèrement plus faibles après le traitement par les capsules. Par conséquent, la vitesse d'absorption de la venlafaxine est plus lente avec les capsules à libération prolongée qu'avec les comprimés à libération immédiate, mais l'ampleur de l'absorption (c.-à-d. l'ASC) est la même dans les deux cas.

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

Distribution

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

Métabolisme

Après l'absorption, la venlafaxine subit un important métabolisme hépatique présystémique. La biodisponibilité absolue de la venlafaxine est d'environ 45 %. Le principal métabolite de la venlafaxine est l'ODV, métabolite actif dont les concentrations plasmatiques maximales s'observent environ 4 heures après l'administration du médicament. 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 des substrats du CYP2D6. Malgré les différences métaboliques entre les métaboliseurs rapides et lents, l'exposition totale à la somme des deux entités actives (venlafaxine et ODV, qui ont une activité comparable) était similaire dans les deux groupes.

Élimination

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

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

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez ces patients.
- **Personnes âgées** : L'analyse des données obtenues chez 547 patients ayant reçu de la venlafaxine dans trois études portant sur la venlafaxine en comprimés à libération immédiate comme en capsules à libération prolongée révèle que l'âge n'a pas d'incidence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Une diminution de 20 % de la clairance de l'ODV a toutefois été observée chez les sujets de plus de 60 ans, baisse qui est peut-être attribuable à la diminution de la fonction rénale qui accompagne généralement le vieillissement. Il n'est donc généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge.

- **Sexe** : L'analyse des données obtenues chez 547 patients ayant reçu de la venlafaxine dans trois études portant sur la venlafaxine en comprimés à libération immédiate comme en capsules à libération prolongée révèle que le sexe n'a pas d'incidence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Il n'est donc généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.
- **Polymorphisme génétique** : Les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont plus élevées chez les sujets qui métabolisent lentement les substrats du CYP2D6 que chez ceux qui sont des métaboliseurs rapides. Toutefois, comme l'exposition totale (ASC) à la venlafaxine et à l'ODV est semblable quel que soit le phénotype du sujet, le schéma posologique n'a pas à être modifié.
- **Insuffisance hépatique** : Une modification importante des paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV a été observée dans une étude menée chez 9 patients souffrant de cirrhose hépatique. Ainsi, par rapport à celles observées chez les sujets normaux, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV a été prolongée d'environ 30 % et 60 % respectivement chez les cirrhotiques, et la clairance a chuté d'environ 50 % et 30 % respectivement.

Un important degré de variabilité entre les sujets a été observé. Ainsi trois patients atteints de cirrhose grave ont présenté une diminution plus substantielle de la clairance de venlafaxine (d'environ 90 %), comparativement aux sujets normaux. Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant de troubles hépatiques ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

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

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

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

Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de venlafaxine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (R/S)-1-(2-diméthylamino-1-*p*-méthoxyphényléthyl) cyclohexanol

ou

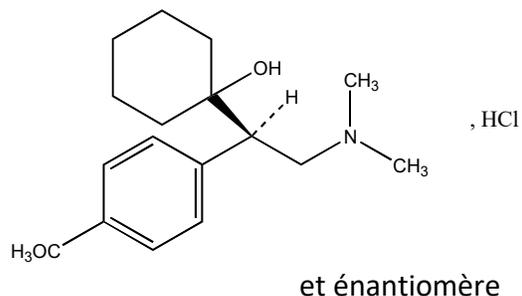
chlorhydrate de (±)-1-[α-[(diméthylamino)méthyl]-*p*-méthoxybenzyl]cyclohexanol

ou

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

Formule et masse moléculaires : $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$; 313,86 g/mol (base libre : 277,0 g/mol)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect: Poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité :

Eau :	540, 542, 501 et 21,6 mg/mL à pH 1,0, 5,38, 7,09 et 7,97
Éthanol :	91,7 mg/mL
Propylèneglycol :	200 mg/mL
Glycérine :	115 mg/mL

pKa : 9,4

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Trouble dépressif majeur

Résumé des données démographiques et des résultats des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur

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

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

Dans une étude de longue durée, des consultants externes — dont l'état correspondait aux critères du trouble dépressif majeur selon le DSM-IV — ayant présenté une « réponse »* au

traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/jour, le matin) durant un essai ouvert de 8 semaines ont été repartis aléatoirement en groupes devant recevoir soit un placebo, soit la même dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 26 semaines, période durant laquelle une « rechute »* était recherchée. Le taux de « rechute »* a été significativement plus faible chez les patients qui ont continué à prendre le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez ceux sous placebo.

**Aux fins de cette étude :*

Une « réponse » durant l'essai ouvert était définie comme un score de gravité de la maladie < 3 selon l'échelle CGI et un score total HAM-D-21 < 10 à l'évaluation du 56^e jour;

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

- (1) apparition d'un nouvel épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV et score de gravité de la maladie > 4 à l'échelle CGI (modérément malade);*
- (2) score de gravité de la maladie > 4 l'échelle CGI deux fois de suite ou*
- (3) dernier score de gravité > 4 à l'échelle CGI, dans les cas où le sujet a quitté l'étude pour une raison ou une autre.*

Anxiété généralisée

Résumé des données démographiques et des résultats des essais cliniques sur l'anxiété généralisée

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

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

Tableau 13 – Résultats des études 210 US, 378 EU et 214 US sur le trouble d'anxiété généralisée

Étude	Placebo		37,5 mg		75,0 mg		150 mg		225 mg	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
210 US	96	49			86	57	81	58	86	65

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

Le tableau ci-dessous présente les taux de réponse observés au bout de 6 mois dans les deux études de longue durée, avec report en aval de la dernière observation (RADO).

Tableau 14 – Résultats des études 378 EU et 218 US sur le trouble d’anxiété généralisée

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

Anxiété sociale (phobie sociale)

Résumé des données démographiques et des résultats des essais cliniques sur l’anxiété sociale

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

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

Trouble panique

Résumé des données démographiques et des résultats des essais cliniques sur le trouble panique

Le trouble panique (DSM-IV) est caractérisé par la survenue inopinée d’attaques de panique récurrentes, c.-à-d. des périodes bien délimitées de crainte ou de malaise intenses, au cours desquelles les symptômes suivants, au nombre de quatre ou plus, se manifestent et atteignent

un paroxysme en moins de 10 minutes : 1) palpitations ou accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie); 2) transpiration; 3) tremblements ou secousses musculaires; 4) sensation de « souffle coupé » (dyspnée) ou impression d'étouffement; 5) sensation d'étranglement; 6) douleur ou gêne thoraciques; 7) nausées ou douleurs abdominales; 8) étourdissements, sensation d'instabilité, sensation de tête légère ou d'évanouissement; 9) déréalisation (impression d'irréalité) ou dépersonnalisation (sentiment de détachement de soi); 10) peur de devenir fou; 11) peur de mourir; 12) paresthésies (sensation d'engourdissement ou de picotements); 13) frissons ou bouffées de chaleur.

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

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

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

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

pas permis de déterminer l'influence de l'âge ou de la race sur l'issue des résultats. Dans une étude de longue durée sur la fréquence des rechutes, des consultants externes adultes atteints de trouble panique (tel que défini par les critères du DSM-IV) ayant répondu favorablement au chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75 à 225 mg/jour) dans une étude ouverte antérieure de 12 semaines ont été répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir la même dose de venlafaxine (75, 150 ou 225 mg) pendant 6 mois (phase à double insu), ou encore un placebo. Pour être réputés avoir répondu au traitement durant la phase ouverte, les patients devaient avoir eu, durant les 2 dernières semaines de la phase ouverte, un maximum de 1 attaque de panique/semaine caractérisée par tous les symptômes, ainsi qu'un score de 1 (amélioration très marquée) ou de 2 (amélioration marquée) à l'échelle CGI. Ont été considérés comme victimes de rechute durant la phase à double insu les patients qui ont eu 2 attaques de panique ou plus par semaine pendant 2 semaines de suite ou qui ont abandonné le traitement après que le chercheur eut constaté qu'il n'était plus efficace. Les patients qui ont continué à recevoir du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont connu des périodes de rémission significativement plus longues au cours des 6 mois subséquents que les patients qui ont reçu un placebo.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de venlafaxine – Sandoz Venlafaxine XR 150 mg et Effexor® XR 150 mg – mesurés chez 20 volontaires (hommes et femmes de 18 à 55 ans) en bonne santé ayant reçu une dose unique à jeun lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs menée à l'insu après répartition aléatoire des sujets.

Venlafaxine (1 × 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	1 382,30 1 677,21 (62,70)	1 239,19 1 453,49 (58,90)	111,55	102,78-121,07
ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	1 434,27 1 724,61 (61,55)	1 279,75 1 497,23 (58,87)	112,07	104,25-120,49
C _{max} (ng/mL)	89,68 97,78 (41,51)	80,66 86,95 (37,73)	111,19	102,04-121,16

Venlafaxine (1 × 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
t _{max} [§] (h)	6,85 (19,56)	6,02 (14,83)		
t _½ [§] (h)	8,69 (30,41)	9,51 (32,71)		

* Sandoz Venlafaxine XR à 150 mg (capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée).

† Capsules Effexor® XR à 150 mg (fabriquées par Wyeth Canada) achetées au Canada.

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

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de venlafaxine – Sandoz Venlafaxine XR 150 mg et Effexor® XR 150 mg – mesurés chez 19 volontaires (hommes et femmes de 18 à 55 ans) en bonne santé non à jeun ayant reçu une dose unique lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs menée à l'insu après répartition aléatoire des sujets.

Venlafaxine (1 × 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	1 310,30 1 528,28 (57,30)	1 350,89 1643,49 (63,60)	97,00	90,87-103,53
ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	1 364,66 1 583,03 (56,35)	1 389,21 1 686,17 (62,99)	98,23	92,06-104,82

Venlafaxine (1 × 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
C _{max} (ng/mL)	73,68 85,84 (57,96)	82,19 92,56 (45,47)	89,65	80,13-100,30
t _{max} [§] (h)	7,76 (22,95)	6,21 (18,87)		
t _½ [§] (h)	10,85 (34,72)	10,14 (23,89)		

* Sandoz Venlafaxine XR à 150 mg (capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée).

[†] Capsules Effexor® XR à 150 mg (fabriquées par Wyeth Canada) achetées au Canada.

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

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de venlafaxine – Sandoz Venlafaxine XR 150 mg et Effexor® XR 150 mg – mesurés chez 28 volontaires (hommes et femmes de 18 à 55 ans) en bonne santé ayant reçu des doses multiples à jeun lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée menée à double insu après répartition aléatoire des sujets.

Venlafaxine (1 × 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _t (ng·h/mL)	1 494,90 2 003,30 (92,05)	1 300,80 1 714,26 (85,44)	114,92	109,13 - 121,02

Venlafaxine (1 × 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
C _{max} éq (ng·h/mL)	105,07 132,64 (86,63)	90,39 1 09,47 (66,40)	116,24	110,34 - 122,45
C _{min} éq (ng/mL)	26,99 43,39 (121,74)	24,86 40,08 (120,53)	108,59	99,63 - 118,35
t _{max} [§] (h)	7,36 (18,19)	6,79 (21,71)		
FL [§] (%)	126,75 (29,01)	120,85 (26,42)		

* Sandoz Venlafaxine XR à 150 mg (capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée).

[†] Capsules Effexor® XR à 150 mg (fabriquées par Wyeth Canada) achetées au Canada.

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : La venlafaxine s'est révélée peu toxique à court terme chez le rat et la souris, les DL₅₀ étant respectivement de ≥ 336 mg/kg et ≥ 405 mg/kg. La DL₅₀ i.v. chez la souris a été de ≥ 48 mg/kg. Aucune lésion macroscopique associée au médicament n'a été observée. Aucun

examen microscopique n'a été effectué.

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

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

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

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

Chien : Chez le chien, la venlafaxine a été administrée à raison de 0, 2, 7 et 22 mg/kg pendant 6 mois, et de 0, 4, 10 et 24 mg/kg pendant 12 mois. Comme chez les autres animaux, aucune

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

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

Génotoxicité

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

Toxicité relative à la reproduction et au développement

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

Des signes de pharmacotoxicité ont été observés chez les parents rats mâles et femelles ayant reçu des doses de 30 et 60 mg/kg/jour (respectivement 4 et 8 fois la dose maximale

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

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

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie des capsules à libération prolongé PrEFFEXOR® XR, 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 257418, Upjohn Canada ULC, 2 mars 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSandoz Venlafaxine XR

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Sandoz Venlafaxine XR**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Sandoz Venlafaxine XR**.

À quoi Sandoz Venlafaxine XR sert-il?

Sandoz Venlafaxine XR est employé chez l'adulte afin de soulager les symptômes des affections suivantes :

- Trouble dépressif majeur (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs inexpliquées)
- Anxiété généralisée (anxiété ou nervosité)
- Anxiété sociale, aussi connue sous le nom de « phobie sociale » (évitement ou crainte des situations sociales)
- Trouble panique (attaques de panique répétées et imprévues)

Comment Sandoz Venlafaxine XR agit-il?

Sandoz Venlafaxine XR fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine » (IRSN). Sandoz Venlafaxine XR agit, croit-on, en augmentant la concentration de deux substances présentes dans le cerveau : la sérotonine et la norépinéphrine. Ce faisant, il aide à soulager les symptômes du trouble dépressif majeur, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale et du trouble panique.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Venlafaxine XR?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de venlafaxine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, copovidone, éthylcellulose, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. Les capsules dures contiennent de la gélatine et du dioxyde de titane.

En outre, chaque teneur contient :

- 37,5 mg : Oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et encre rouge.
- 75 mg : Oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et encre rouge.
- 150 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, AD&C jaune n° 6 et encre blanche.

Sandoz Venlafaxine XR est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules à libération prolongée :

- 37,5 mg
- 75 mg
- 150 mg

Vous ne devez pas prendre Sandoz Venlafaxine XR si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de venlafaxine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Sandoz Venlafaxine XR;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) — comme le sulfate de phénelzine ou le moclobémide — ou en avez pris un au cours de 14 derniers jours.

Avant de prendre Sandoz Venlafaxine XR, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.
- vous souffrez ou avez déjà souffert de l'un des troubles suivants :
 - problème de foie;
 - problème de reins;
 - crise d'épilepsie;
 - agressivité;
 - problèmes cardiaques;
- vous êtes atteint ou avez des antécédents personnels ou familiaux de prolongation de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du coeur);
- vous êtes atteint de trouble bipolaire ou avez des antécédents personnels ou familiaux de tel trouble;
- vous avez un trouble de la coagulation ou le médecin vous a dit que votre taux de plaquettes est faible;
- vous avez un problème de pression sanguine;
- vous prenez des médicaments, en particulier les suivants :

- autres médicaments utilisés pour le traitement de la dépression;
- médicaments utilisés pour le traitement des troubles psychiatriques;
- opioïdes (y compris ceux qui sont utilisés pour soulager la douleur ou traiter un problème de pharmacodépendance);
- médicaments pour perdre du poids;
- somnifères;
- anxiolytiques (médicaments contre l'anxiété);
- antihypertenseurs (médicaments pour abaisser la tension artérielle);
- vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou vous allaitez;
- vous consommez de l'alcool ou des drogues;
- vous avez récemment subi une fracture ou le médecin vous a dit que vous faisiez de l'ostéoporose ou que vous aviez des facteurs de risque d'ostéoporose.

Autres mises en garde pertinentes

Il est important, durant le traitement par Sandoz Venlafaxine XR, que vous teniez votre professionnel de la santé régulièrement informé de ce que vous ressentez.

NE CESSEZ PAS de prendre Sandoz Venlafaxine XR avant d'en parler avec votre professionnel de la santé, car cela pourrait entraîner des effets indésirables tels que maux de tête, insomnie, engourdissements, picotements, sensation de brûlure ou de piqûre, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, étourdissements, agitation et faiblesse.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux : Il est possible que, tout au début du traitement — ou si votre dose de Sandoz Venlafaxine XR est ajustée —, vous vous sentiez moins bien au lieu d'aller mieux. Vous pourriez alors voir apparaître ou s'aggraver des symptômes d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité. Si tel est le cas, NE CESSEZ PAS de prendre le médicament, car il faut un certain temps avant que Sandoz Venlafaxine XR ne commence à agir.

Automutilation : S'il arrivait que vous ayez l'envie de vous blesser ou de vous enlever la vie, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à un hôpital **immédiatement**. Il peut être utile de dire à un ami proche ou à un parent que vous souffrez de dépression ou d'une autre maladie mentale et de demander à cette personne de lire le présent feuillet. Vous pourriez aussi lui demander de vous dire :

- si elle pense que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggravent ou
- si des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Activation de la manie : Certains patients atteints de trouble bipolaire (aussi appelé « maniaco-dépression ») peuvent connaître une phase maniaque au début du traitement par Sandoz Venlafaxine XR. Si vous éprouvez des symptômes de manie tels qu'activité physique excessive, pensées ou comportement hyperactifs, augmentation du niveau d'énergie, troubles du sommeil, pensées qui s'emballent, comportements imprudents, sentiment de bonheur exagéré ou irritabilité excessive, ou si vous parlez davantage ou plus vite que d'habitude, faites-le savoir

à votre professionnel de la santé.

Effets sur la fonction sexuelle : La prise de médicaments tels que Sandoz Venlafaxine XR peut causer des symptômes de dysfonctionnement sexuel. Dans certains cas, ces symptômes ont persisté après l'arrêt du traitement par Sandoz Venlafaxine XR. Si vous ressentez des symptômes tels qu'une baisse de la libido ou de la performance ou de la satisfaction sexuelles, informez-en votre professionnel de la santé.

Si vous êtes enceinte, ne prenez Sandoz Venlafaxine XR qu'après avoir discuté des risques avec le médecin et être tous deux convenus que ce médicament vous convenait. Vers la fin de la grossesse, la prise de Sandoz Venlafaxine XR pourrait vous exposer à un risque accru de saignements vaginaux peu après l'accouchement. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Sandoz Venlafaxine XR, avertissez votre médecin immédiatement.

Effets sur le nouveau-né : Dans certains cas, le bébé d'une mère qui a pris venlafaxine durant la grossesse peut devoir être hospitalisé et recevoir une assistance respiratoire ainsi qu'une alimentation par sonde. Préparez-vous à devoir demander des soins médicaux pour votre bébé en cas de :

- problèmes de respiration ou d'alimentation;
- rigidité musculaire ou baisse du tonus musculaire (donnant au bébé l'aspect d'une poupée de chiffon);
- crises épileptiques;
- tremblements;
- pleurs incessants.

Toxicité sérotoninergique (syndrome sérotoninergique) : Sandoz Venlafaxine XR peut provoquer une toxicité sérotoninergique. Il s'agit d'une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut causer d'importants changements dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Vous pourriez présenter un syndrome sérotoninergique si vous prenez Sandoz Venlafaxine XR avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, manque de coordination;
- fréquence cardiaque rapide, variation de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de connaissance et coma.

Chutes et fractures : La prise de Sandoz Venlafaxine XR peut augmenter votre risque de fracture si vous êtes une personne âgée, si vous souffrez d'ostéoporose ou encore si vous avez d'autres facteurs de risque importants de fracture. Prenez grand soin d'éviter les chutes, surtout si vous vous sentez étourdi ou que votre tension artérielle est basse.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Abstenez-vous de conduire et d'utiliser des machines potentiellement dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez quel effet Sandoz Venlafaxine XR produit sur vous.

Suivi et examens : Il est possible que votre professionnel de la santé vous demande de passer certains tests (y compris des analyses sanguines) avant le début du traitement par Sandoz Venlafaxine XR, puis régulièrement par la suite. Ces tests ont pour objectif :

- de surveiller votre tension artérielle;
- de surveiller votre taux de cholestérol (un type de lipide) sanguin.

Glaucome à angle aigu

Sandoz Venlafaxine XR peut causer une crise de glaucome à angle aigu. Passer un examen de la vue avant de prendre Sandoz Venlafaxine XR pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Consultez un médecin sans tarder en cas de :

- douleur oculaire;
- modifications de la vision;
- enflure ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

NE PRENEZ PAS Sandoz Venlafaxine XR si vous prenez ou avez récemment (c.-à-d. au cours des 14 derniers jours) pris :

- un IMAO, comme la phénelzine, la tranlycypromine, le moclobémide, la sélégiline, le linézolide ou le bleu de méthylène.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Venlafaxine XR :

- autres antidépresseurs, tels qu'IRSN, ISRS ou certains agents tricycliques;
- autres agents qui agissent sur la sérotonine, tels qu'amphétamines, opioïdes, lithium, linézolide, sibutramine, tryptophane ou triptans utilisés contre les migraines;
- médicaments utilisés pour soulager la douleur, comme le fentanyl (utilisé lors d'une anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine;
- médicaments utilisés contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- certains médicaments pour la schizophrénie;
- médicaments utilisés pour le traitement de la dépression bipolaire, comme le lithium;
- médicaments pour traiter l'hypertension artérielle, comme le métoprolol;

- médicaments pour traiter les brûlures et les ulcères d'estomac, comme la cimétidine;
- médicaments appelés « triptans », utilisés pour traiter les migraines, p. ex. almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan;
- médicaments qui agissent sur les battements cardiaques, tels que quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone;
- médicaments utilisés pour traiter la psychose (antipsychotiques), tels que chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone et clozapine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes ou fongiques tels qu'érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, kétoconazole, fluconazole et voriconazole;
- médicaments contre la malaria, comme la quinine et la chloroquine;
- médicaments contre les nausées et les vomissements, comme la dompéridone, le dolasétron, l'ondansétron;
- médicaments utilisés dans le traitement du cancer, tels le vandétanib, le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib ou le vorinostat;
- médicaments contre l'asthme, comme le salmétérol ou le formotérol;
- médicaments qui modifient les taux d'électrolytes, comme les diurétiques (qui aident à éliminer l'eau), les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à fortes doses (utilisés pour réduire l'inflammation);
- médicaments susceptibles d'influencer la coagulation du sang, comme la warfarine, l'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- médicaments à base de plantes médicinales, comme le millepertuis;
- alcool, dont la consommation est déconseillée pendant un traitement par Sandoz Venlafaxine XR.

Utilisation de Sandoz Venlafaxine XR

- Il est très important que vous preniez Sandoz Venlafaxine XR exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé.
- Ne modifiez pas votre dose sans en parler au préalable avec votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera le moment opportun pour cesser de prendre Sandoz Venlafaxine XR. Il vous indiquera en outre comment réduire votre dose de manière sûre, afin de ne pas avoir de symptômes de sevrage. Suivez toujours ses instructions.
- Continuez à prendre Sandoz Venlafaxine XR même si vous n'avez pas l'impression d'aller mieux, car il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament ne commence à faire effet.
- Prenez le médicament le matin ou le soir, pendant un repas.
- Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent pas être ouvertes, ni croquées, mâchées ou dissoutes dans de l'eau.

RAPPELEZ-VOUS : Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le partagez pas avec quiconque. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dose habituelle

Trouble dépressif majeur : La dose habituelle est de 75 mg une fois par jour. Il se pourrait toutefois que votre professionnel de la santé vous prescrive une dose plus faible, de 37,5 mg une fois par jour, pour commencer. Il se pourrait également qu'il augmente votre dose, selon votre réponse et votre tolérance au traitement.

Anxiété généralisée : La dose de départ habituelle est de 37,5 mg une fois par jour pendant 4 à 7 jours. La dose d'entretien habituelle est de 75 mg une fois par jour. Selon votre réponse et votre tolérance au traitement, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose. La dose quotidienne maximale est de 225 mg/jour.

Anxiété sociale : La dose habituelle est de 75 mg une fois par jour. Il se pourrait toutefois que votre professionnel de la santé vous prescrive une dose plus faible, de 37,5 mg une fois par jour, pour commencer. Il se pourrait également qu'il augmente votre dose, selon votre réponse et votre tolérance au traitement.

Trouble panique : La dose de départ habituelle est de 37,5 mg une fois par jour pendant 7 jours. La dose d'entretien habituelle est de 75 mg une fois par jour. Selon votre réponse et votre tolérance au traitement, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose. La dose quotidienne maximale est de 225 mg/jour.

Si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Sandoz Venlafaxine XR, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez omis de prendre une dose de ce médicament, vous n'avez pas à vous rattraper. Laissez tomber la dose oubliée et prenez la suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de Sandoz Venlafaxine XR

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Sandoz Venlafaxine XR. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires de Sandoz Venlafaxine XR, mentionnons les suivants :

- maux de tête
- nausées
- sécheresse de la bouche
- constipation
- perte d'appétit
- vomissements
- somnolence
- étourdissements
- insomnie
- faiblesse
- transpiration
- nervosité
- troubles de la vue
- rêves étranges
- tremblements
- diarrhée
- malaise ou douleur dans la partie supérieure de l'abdomen
- perte de poids
- sensation de fourmillement sur la peau
- éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Augmentation de la tension artérielle : Maux de tête, battements cardiaques plus forts et possiblement plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue excessive et vue brouillée. Parfois, la hausse de la tension artérielle est telle, que des soins médicaux d'urgence sont nécessaires.		v	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : Étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, cœur qui s'emballe.		√	
PEU FRÉQUENT			
Acathisie (sorte de trouble du mouvement) : Sensation d'agitation et incapacité à rester en place.		√	
Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
Hémorragie gastro-intestinale (saignement dans l'estomac et/ou les intestins) : Selles noires ou goudroneuses, présence de sang dans les selles ou les vomissures.			√
Hallucinations (perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas)		√	
Hyponatrémie (faible taux de sodium sanguin) : Léthargie, confusion, secousses musculaires, douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles, crises épileptiques (convulsions), coma.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Faible taux de plaquettes : Bleus ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs.		√	
Manie : Humeur élevée ou irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées.		√	
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		√	
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider sa vessie, perte du contrôle de la vessie) : Douleur.		√	
Automutilation ou suicide : Pensées ou gestes visant à se blesser ou à s'enlever la vie.		√	
Problèmes sexuels : Écoulement mammaire laiteux chez la femme, éjaculation anormale ou impuissance chez l'homme, diminution du désir, de la performance et de la satisfaction sexuels.		√	
RARE			
Glaucome à angle fermé : Vue brouillée, halos autour des sources lumineuses, douleur et rougeur oculaires, nausées et vomissements, maux de tête intenses.			√
Troubles du rythme cardiaque : Étourdissements, augmentation de la fréquence cardiaque, palpitations, évanouissement ou crises épileptiques.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Trouble hépatique : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux : Agitation, colère, agressivité, anxiété, pensées suicidaires ou violentes.		√	
Crises épileptiques : Tremblements incontrôlables, avec ou sans perte de connaissance.			√
Toxicité sérotoninergique : Altération de l'état mental comprenant par exemple : hallucinations, confusion ou autres modifications; problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés ou secousses musculaires (réflexes hyperactifs); agitation, tremblements, frissons, cœur qui s'emballe, hypertension ou hypotension, transpiration ou fièvre, nausées, vomissements ou diarrhée, rigidité (raideur) musculaire, tremblements, perte du contrôle des muscles.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Symptômes liés à l'interruption du traitement ou à une réduction de la posologie : Perte de poids ou d'appétit, anxiété, agitation, agressivité, confusion, convulsions, problèmes de coordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse buccale, fatigue, maux de tête, sautes d'humeur, nausées, cauchemars, picotement de la peau, troubles du sommeil, transpiration, bourdonnements d'oreilles ou vomissements.	√		
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) : Urine concentrée (foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion convulsions			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de Sandoz Venlafaxine XR:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.sandoz.ca), en composant le 1-800-361-3062, ou en écrivant à medinfo@sandoz.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc., Boucherville (Québec) J4B 1E6.

Dernière révision: 10 mai 2023