

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTARO-VENLAFAXINE XR

Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée

Capsules à libération prolongée à 37,5 mg, à 75 mg et à 150 mg, pour la voie orale

Norme Mfr.

Antidépresseur/anxiolytique

Sun Pharma Canada Inc.
126 East Drive
Brampton, ON

L6T 1C1

Date d'autorisation initiale:
13 mars 2015

Date de révision:
23 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation: 276143

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	11/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.9 Arrêt du traitement	11/2023
7. Mises en garde et précautions	07/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose omise.....	8
4.9 Arrêt du traitement.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	23
7.1.1 Femmes enceintes	23
7.1.2 Femmes qui allaitent	24
7.1.3 Enfants.....	24
7.1.4 Personnes âgées.....	24
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	24
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	46
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	48
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	49
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	49
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	49
9.3 Interactions médicament-comportement.....	50
9.4 Interactions médicament-médicament	50
9.5 Interactions médicament-aliment	62
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	62
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	62
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	63
10.1 Mode d'action	63

10.2 Pharmacodynamie.....	63
10.3 Pharmacocinétique.....	63
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	66
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	66
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	67
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	67
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	68
14.1 Études cliniques, par indication	68
14.2 Études comparatives de biodisponibilité.....	71
15 MICROBIOLOGIE	74
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	74
17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI.....	77
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	78

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

TARO-VENLAFAXINE XR (capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine) est indiqué dans le traitement symptomatique :

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

Utilisation prolongée d' TARO-VENLAFAXINE XR : Le médecin qui choisit d'administrer TARO-VENLAFAXINE XR de façon prolongée pour le traitement de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique devrait réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (*voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)*).

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION](#)*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés. Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que, de façon générale, il n'y a aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité au produit chez certaines personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-VENLAFAXINE XR est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les ingrédients non médicinaux) ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- chez les patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*). Taro-Venlafaxine XR ne doit pas être administré dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un IMAO. De même, il ne faut pas entreprendre un traitement par IMAO dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement avec Taro-Venlafaxine XR (*voir [4.1 Considérations posologiques](#)*);

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Des réactions indésirables, parfois graves, ont été observées quand un traitement avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine a été amorcé peu après l'arrêt d'un IMAO ou quand un traitement par IMAO a commencé peu après l'arrêt d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée. En voici certaines : tremblements, myoclonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, étourdissements, hyperthermie aux caractéristiques évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives et décès. Des patients recevant un IMAO en association avec un antidépresseur aux propriétés pharmacologiques similaires à celles de la venlafaxine ont présenté des réactions graves, parfois mortelles. Quand il s'agissait d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, ces réactions ont inclus : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements d'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Certains patients ont présenté des manifestations ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques. Une hypothermie sévère et des crises convulsives, parfois mortelles, ont été signalées en association avec l'emploi concomitant d'antidépresseurs tricycliques et d'IMAO. Ces réactions ont également été constatées chez des patients qui commençaient à prendre un IMAO après avoir récemment arrêté de prendre un antidépresseur tricyclique.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

L'emploi d'antidépresseurs est associé à une augmentation du risque de s'infliger du mal ou d'en infliger à autrui ainsi que d'avoir des idées ou des comportements suicidaires. Suivre de près tous les patients sous antidépresseur pour détecter toute aggravation clinique et l'émergence de comportements de type agitation et/ou d'idées ou de comportements suicidaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Femmes enceintes** : TARO-VENLAFAXINE XR ne doit pas être administré en cours de grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre, à moins que les bienfaits escomptés l'emportent nettement sur les risques éventuels, en raison des conséquences sur la santé néonatale (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- **Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale** : Un ajustement posologique s'impose (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Utilisation prolongée d'TARO-VENLAFAXINE XR**: Le médecin qui choisit d'administrer TARO-VENLAFAXINE XR de façon prolongée pour le traitement de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique devrait réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient. Quelle que soit l'indication, pendant un traitement de longue durée, la posologie d' TARO-VENLAFAXINE XR doit être la dose efficace la plus faible, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Remplacement d'un IMAO par TARO-VENLAFAXINE ou vice versa : TARO-VENLAFAXINE XR** est contre-indiqué chez les patients qui prennent un IMAO. Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement avec TARO-VENLAFAXINE XR. De plus, au moins 14 jours devraient être alloués après l'arrêt du traitement avec TARO-VENLAFAXINE XR avant de commencer un traitement avec un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Patients atteints de trouble dépressif majeur

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

Patients atteints d'anxiété généralisée

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

Patients atteints d'anxiété sociale (phobie sociale)

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

Patients atteints de trouble panique

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

Populations particulières

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Aucune modification de la posologie en raison de l'âge n'est requise chez les patients âgés. Cependant, comme avec n'importe quel médicament antidépresseur, anxiolytique ou médicament utilisé pour traiter l'anxiété sociale ou le trouble panique, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés, et ce, particulièrement si on augmente la dose.

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatric, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION](#)).

Femmes enceintes : Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées portant sur le traitement par la venlafaxine chez les femmes enceintes. Ce médicament ne devrait donc être administré que sur stricte indication durant la grossesse. (voir 4.9 Arrêt du traitement et 7.1.1 Femmes enceintes).

Insuffisance hépatique : Étant donné la diminution de la clairance et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'O-déméthylvenlafaxine (ODV) qui sont observées chez les patients atteints de cirrhose hépatique par rapport aux sujets normaux ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)), il faudrait diminuer d'environ 50 % la dose totale quotidienne administrée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez ces patients, il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour. En raison des variations interindividuelles de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'individualiser la dose. Comme il existe de grandes variations interindividuelles de la clairance en présence de cirrhose, il peut être nécessaire de réduire la dose de plus de 50 % et souhaitable de l'individualiser dans certains cas.

Insuffisance rénale : Étant donné la diminution de la clairance de la venlafaxine et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV qui sont observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min) par rapport aux sujets normaux ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)), il faudrait diminuer de 25 à 50 % la dose totale quotidienne. Chez les patients hémodialysés, il faut réduire de 50 % la dose totale quotidienne et en retarder la prise jusqu'à la fin de la séance de dialyse (4 heures). Pour ces types de patients, il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour. Comme il existe de grandes variations interindividuelles de la clairance en présence d'insuffisance rénale, il peut être souhaitable d'individualiser la dose.

Traitement d'entretien, de stabilisation ou prolongé

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la durée optimale du traitement de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique par gélules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée.

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

Le maintien de l'efficacité d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine a été démontré
dans une étude contrôlée par placebo, durant laquelle des patients qui avaient répondu à un traitement
initial de 8 semaines avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine ont été répartis
aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate
de venlafaxine (75, 150 ou 225 mg/jour, le matin) pendant 26 semaines de traitement d'entretien (*voir* [14.1
Études cliniques, par indication, Trouble dépressif majeur](#)).

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

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

Trouble panique : Lors d'une étude sur le trouble panique, dans laquelle les patients qui avaient répondu à
capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine durant les 2 dernières semaines d'un
traitement initial de 12 semaines ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la même dose
d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine (75, 150 ou 225 mg/jour) durant un
traitement d'entretien de 6 mois, le délai de rechute était significativement plus long chez les patients qui
ont poursuivi le traitement par capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine
que chez ceux qui sont passés au placebo (*voir* [14.1 Études cliniques, par indication, Trouble panique](#)).

4.4 Administration

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

4.5 Dose omise

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

4.9 Arrêt du traitement

Lors de l'arrêt de TARO-VENLAFAXINE XR après plus d'une semaine de traitement, il est généralement
recommandé de diminuer progressivement la dose afin de minimiser le risque de symptômes d'arrêt. Les
symptômes d'arrêt du traitement ont été évalués à la fois chez les patients souffrant de dépression et chez
ceux souffrant de TAG. L'arrêt brutal, la réduction de la dose ou la diminution progressive du traitement par

venlafaxine à diverses doses ont été associés à l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmentait avec des doses plus élevées et avec une durée de traitement plus longue. Il est donc recommandé de réduire progressivement la dose de TARO-VENLAFAXINE XR dans la mesure du possible et de surveiller le patient. La période requise pour la diminution progressive et l'ampleur de la réduction de dose peuvent dépendre de la dose, de la durée du traitement et de chaque patient. Si la venlafaxine a été utilisée pendant plus de 6 semaines, une réduction progressive sur une période d'au moins deux semaines est recommandée. Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut être très progressif sur des périodes de plusieurs mois ou plus (voir 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Général, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION ; 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Général, Arrêt).

- **Femmes enceintes:** Comme des symptômes peuvent apparaître à l'arrêt du traitement, une fois qu'on a décidé de mettre fin au traitement par EFFEXOR XR, il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter soudainement le traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement).

5 SURDOSAGE

Rapport de surdosage pré-commercialisation

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

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine: Parmi les patients ayant participé à l'évaluation des capsules de venlafaxine à libération prolongée avant leur commercialisation, on a relevé 2 cas de surdosage aigu avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, seul ou en association avec d'autres médicaments, au cours des essais sur la dépression. Un patient a pris 6 g d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine avec 2,5 mg de lorazépam. Ce patient a été hospitalisé, a reçu un traitement symptomatique et s'est rétabli sans effets indésirables. L'autre patient a pris 2,85 g d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine et a rapporté une paresthésie au niveau des quatre membres, mais il s'est rétabli sans séquelles. Pendant les essais sur l'anxiété, 2 cas de surdosage aigu avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine ont été enregistrés. Un patient a pris 0,75 g d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine , 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 d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine . Ce patient, qui s'est rétabli sans problèmes particuliers, ressentait des étourdissements modérés, des nausées, un engourdissement des mains et des pieds, et des périodes de chaleur ou de froid 5 jours après le surdosage. Aucun surdosage aigu à capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine n'a

été rapporté pendant les essais sur l'anxiété sociale. Deux cas de surdosage aigu à capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine ont été signalés durant les essais sur le trouble panique. Un patient a pris 0,675 g d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine une fois et l'autre patient, 0,45 g d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine pendant 2 jours. Aucun signe ni symptôme n'en ont résulté, et aucune mesure thérapeutique n'a été prise.

Rapport de surdosage post-commercialisation relatif à la venlafaxine (forme posologique inconnue)

Les cas de surdosage rapportés depuis la commercialisation de la venlafaxine sont survenus principalement en association avec d'autres médicaments ou de l'alcool comme le méthylphénidate, les opioïdes et les benzodiazépines, y compris des cas mortels (voir 9.3 Interactions médicamenteuses et comportementales).

Il convient de conseiller aux patients de ne pas consommer d'alcool, compte tenu de ses effets sur le système nerveux central (SNC) et du risque d'aggravation clinique des troubles psychiatriques, ainsi que du risque d'interactions indésirables avec la venlafaxine, y compris des effets déprimeurs sur le SNC.

Des surdoses mortelles ont été rapportées avec la venlafaxine seule et à des doses aussi faibles qu'environ 1 gramme.

Les manifestations les plus fréquentes qu'ils ont entraînées sont une tachycardie, une perte de conscience (allant de la somnolence au coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements.

Parmi les autres

manifestations signalées, mentionnons : des changements électrocardiographiques (p. ex. allongement de QT, bloc de branche, allongement de QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, une élévation différée des concentrations plasmatiques de créatine kinase, de la rhabdomyolyse, de la nécrose hépatique, un syndrome sérotoninergique, des vertiges et des décès. Il convient de faire un suivi des taux d'enzymes musculaires chez les patients présentant un surdosage avec la venlafaxine afin de déceler les manifestations précoces de rhabdomyolyse et d'instaurer le traitement approprié.

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

Traitement du surdosage

Le traitement devrait comporter les mesures générales employées dans les cas de surdosage avec n'importe quel antidépresseur. Il faut dégager les voies respiratoires, oxygéner et ventiler le patient. Il est recommandé de surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. Un traitement symptomatique et un traitement de soutien général sont aussi recommandés. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. Du charbon activé doit être administré. Par contre, vu l'importance du volume de distribution du chlorhydrate de venlafaxine, le recours aux méthodes de diurèse forcée, de dialyse, d'hémo-perfusion et d'exsanguino-transfusion est probablement inutile. Aucun antidote spécifique de

la ve use.nlafaxine n'est connu.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Route of Administration	Dosage Form / Strength/Composition	Non-medicinal Ingredients
orale	Capsules à libération prolongée (37,5 mg, 75 mg et 150 mg)	oxyde de fer noir, jaune D & C n° 10 (dans 37.5mg), éthylcellulose, bleu FD&C n° 1 (dans 37.5mg), rouge FD&C N° 40 (dans 37.5mg), gelatin, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (dans 150mg), cellulose microcristalline, povidone, hydroxyde de potassium, propylène glycol, talc purifié, gomme-laque, lauryl sulfate de sodium, triacétine, dioxyde de titane.

TARO-VENLAFAXINE XR 37.5 mg, 75 mg and 150 mg Capsules (sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)

- 37,5 mg** Chaque capsule de gélatine dure n° 2 à la calotte gris opaque et au corps rose, portant l'inscription "RVn" sur la calotte et "37,5" sur le corps contient des sphéroïdes blanches à blanc cassé. . Disponible dans flacons de 100's et 500's.
- 75 mg** Chaque capsule de gélatine dure no 1 à la calotte et au corps rose opaque portant l'inscription "RVn" sur la calotte et "75" sur le corps contient des sphéroïdes blanches à blanc cassé. Disponible dans flacons de 100's et 500's.
- 150 mg** Chaque capsule de gélatine dure n° 0 à la calotte et au corps caramel opaque portant l'inscription "RVn" sur la calotte et "150" sur le corps contient des sphéroïdes blanches à blanc cassé. Disponible dans flacons de 100's et 500's.

7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Carcinogenesis and Mutagenesis

For animal data see [16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY, Carcinogenicity; Genotoxicity](#).

Appareil cardiovasculaire

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

La prudence est de mise dans les cas où une hausse de la tension artérielle risquerait d'aggraver une affection sous-jacente. Il faut mesurer la tension artérielle des patients avant d'instaurer un traitement par la venlafaxine et la surveiller régulièrement durant le traitement. Toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant de commencer un traitement par la venlafaxine.

- **Hypertension sévère aiguë** : Des rapports de post-commercialisation ont fait état de hausses tensionnelles sévères nécessitant un traitement immédiat, y compris des cas de crise hypertensive et d'hypertension maligne. Ces rapports comprenaient tant des patients normotensifs que des patients sous traitement antihypertenseur. Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes associés à une hypertension sévère aiguë, tels que des maux de tête (particulièrement à l'arrière de la tête ou du cou au lever), des battements du cœur plus forts et possiblement plus rapides, des palpitations, des étourdissements, de la fatigabilité, une vision floue et des douleurs thoraciques.
- **Hypertension soutenue** : Le traitement par la venlafaxine a été associé à une hypertension soutenue (*voir le [tableau 2](#)*). Des hausses tensionnelles soutenues pourraient avoir des conséquences néfastes. En cas d'une hausse soutenue de la tension artérielle pendant le traitement, il faudrait envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, après évaluation des risques et des avantages.
- **Comprimés de venlafaxine à libération immédiate** : Au cours d'études de pré-commercialisation, le traitement avec les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate a été associé à une augmentation modeste, mais soutenue de la tension artérielle. Cette hypertension artérielle était définie comme une tension diastolique, mesurée en position allongée, de > 90 mmHg et supérieure à la valeur initiale de > 10 mmHg à l'occasion de 3 consultations consécutives. Son incidence et la relation dose-effet sont indiquées dans le tableau 1.

* Les comprimés de venlafaxine à libération immédiate ne sont pas commercialisés par Sun Pharma Canada Inc. - les renseignements apparaissant dans cette monographie de produit concernant les comprimés à libération immédiate sont fournis à des fins de comparaison seulement.

Tableau 2 – Probabilité d'une hausse soutenue de la TADPA (études de pré-commercialisation sur le chlorhydrate de venlafaxine dans la dépression)

Groupe de traitement	Incidence (%) d'une hausse soutenue de la TADPA	
	Comprimés de	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

TADPA : tension artérielle diastolique en position allongée

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

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

- **Trouble dépressif majeur** : Lors d'études de pré-commercialisation contrôlées avec placebo portant sur le traitement de la dépression avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, une hausse moyenne finale de <1,2 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, comparativement à une diminution moyenne de 0,2 mmHg chez les patients traités avec le placebo. Moins de 3 % des patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine avec des doses de 75 à 300 mg/jour ont présenté une hypertension soutenue (définie comme une tension diastolique, mesurée en position allongée, de > 90 mmHg et supérieure à la valeur initiale de > 10 mmHg à l'occasion de 3 consultations consécutives). Un nombre insuffisant de patients ont reçu des doses d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine >300 mg/jour pour pouvoir évaluer systématiquement l'apparition d'une hausse tensionnelle soutenue. Moins de 1 % des patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine dans des études de pré-commercialisation à double insu, contrôlées avec placebo, portant sur la dépression, ont cessé le traitement en raison d'hypertension artérielle, comparativement à 0,4 % des patients traités avec le placebo.
- **Anxiété généralisée** : Lors d'études de pré-commercialisation contrôlées par placebo portant sur le traitement de l'anxiété avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine à raison de 37,5 à 225 mg/jour, une hausse moyenne finale de 0,4 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, comparativement à une diminution moyenne de 0,8 mmHg chez les patients traités avec le placebo.
- **Anxiété sociale (phobie sociale)** : Lors de quatre études de pré-commercialisation contrôlées par placebo portant sur le traitement de l'anxiété sociale avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine à raison de 75 à 225 mg/jour pendant un maximum de 12 semaines, une hausse moyenne finale de 0,9 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, comparativement à une diminution moyenne de 1,6 mmHg chez les patients traités avec le placebo. Dans une étude de pré-commercialisation contrôlée par placebo portant sur le traitement de l'anxiété sociale avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine pendant un maximum de 6 mois, une diminution moyenne finale de 0,2 mmHg de la TADPA sous traitement a été observée chez les patients recevant une dose fixe de 75 mg/jour d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine et une hausse moyenne de 1,5 mmHg a été signalée chez les patients recevant une dose variable de 150 à 225 mg/jour d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, comparativement à une diminution moyenne de 0,6 mmHg chez les patients traités avec un placebo.

Chez les patients qui ont reçu 75 à 225 mg d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate

de venlafaxine par jour dans le cadre de toutes ces études, 0,6 % (5/771) ont présenté une hypertension soutenue.

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

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

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

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

Maladies cardiaques : La venlafaxine n'a pas été évaluée ni utilisée pendant une période suffisante chez des patients aux antécédents récents d'infarctus myocardique ou de maladie cardiaque non stabilisée. De tels patients ont en effet été systématiquement écartés de nombreuses études cliniques portant sur le produit, qui doit donc être administré avec prudence à ces patients.

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

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

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

hydrochloride capsules à libération prolongée, l'intervalle QTc est passé de 460 ms, au départ, à 593 ms.

Les électrocardiogrammes de 401 patients qui ont reçu Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et de 444 patients qui ont reçu un placebo dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo, à double insu, de 12 semaines, sur l'anxiété sociale ont été évalués. Le changement moyen de QTc par rapport au départ était plus marqué chez les patients sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée prenant part aux études de 12 semaines que chez ceux sous placebo (prolongation de 4,1 ms avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et diminution de 1,4 ms avec le placebo). On a également évalué les électrocardiogrammes de 101 patients ayant reçu 75 mg/jour d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, de 96 patients ayant reçu 150 à 225 mg/jour d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et de 90 patients ayant pris un placebo dans le cadre d'un essai de 6 mois, contrôlé par placebo et à double insu, portant sur l'anxiété sociale. On a observé une diminution moyenne de QTc par rapport au départ de 0,05 ms chez les patients traités avec 75 mg/jour d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, une augmentation moyenne de QTc par rapport au départ de 3,4 ms chez les patients traités avec 150 à 225 mg/jour d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et une augmentation moyenne de QTc par rapport au départ de 0,5 ms chez les patients sous placebo dans l'essai de 6 mois sur l'anxiété sociale.

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

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

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

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

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

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

d'allongement de l'intervalle QT, ou encore à ceux qui prennent des agents réputés allonger l'intervalle QT, surtout s'ils sont exposés à un tel risque, notamment en raison de leur âge avancé ou en présence d'un syndrome congénital du QT long, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une hypertrophie cardiaque, d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie (*voir* [5 SURDOSAGE](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dépendance et tolérance

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Élévation de la cholestérolémie

Des augmentations cliniquement pertinentes du cholestérol sérique total ont été constatées chez 5,3 % des patients sous venlafaxine et 0,0 % des patients sous placebo qui ont été traités pendant au moins 3 mois lors d'essais contrôlés par placebo, sur des troubles dépressifs majeurs (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Élévation de la cholestérolémie](#)).

En concordance avec ces constatations, des élévations du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et du rapport global cholestérol total/HDL ont été observées pendant des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale et le trouble panique.

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

Changements d'appétit et de poids : L'anorexie et la perte de poids liées au traitement ont été plus souvent rapportées chez les patients traités avec la venlafaxine que chez les patients traités avec un

placebo pendant les essais sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique. Une perte de poids significative, particulièrement chez les patients maigres atteints de dépression ou d'anxiété généralisée, peut être une réaction indésirable au traitement. La venlafaxine n'est pas recommandée comme produit amaigrissant utilisé seul ou en association avec d'autres produits comme la phentermine ou la sibutramine. Étant donné les mécanismes d'action connus, le syndrome sérotoninergique est un effet nocif possible d'une telle association ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Appareil digestif

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

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

Système sanguin et lymphatique

Saignements anormaux : La prise d'un ISRS ou d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris TARO-VENLAFAXINE XR, peut nuire à l'agrégation plaquettaire et ainsi augmenter le risque d'hémorragie. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque encore davantage. Des comptes rendus de cas et des résultats d'études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) ont mis en évidence une corrélation entre la prise de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les réactions hémorragiques associées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant la vie du patient en danger. Les ISRS et les IRSN, y compris TARO-VENLAFAXINE XR, peuvent accroître le risque d'hémorragie postpartum ([voir 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'hémorragie lié à la prise concomitante d' TARO-VENLAFAXINE XR et d'AINS, d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La prudence s'impose aussi chez les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex., thrombopénie).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV sont significativement modifiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez ces patients ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Système immunitaire

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

Réactions allergiques : Il faut conseiller aux patients de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée, de l'urticaire ou un phénomène allergique apparenté survient (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Idées suicidaires : Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION](#)*).

Tension artérielle : On recommande de vérifier la tension artérielle des patients avant le début du traitement par la venlafaxine et régulièrement durant le traitement.

Élévation de la cholestérolémie : Un bilan lipidique complet (soit le dosage du cholestérol et de ses fractions) et l'évaluation des facteurs de risque du patient devraient être envisagés, surtout durant un traitement de longue durée (*voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Modifications biologiques – Cholestérol](#)*).

Appareil locomoteur

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

Système nerveux

Crises convulsives : TARO-VENLAFAXINE XR devrait être utilisé avec prudence en cas d'antécédents de crises convulsives, et son administration devrait être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions. Des rapports ont fait état de crises convulsives apparues à l'arrêt du traitement (*voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,, Arrêt du traitement](#)*).

Des crises convulsives ont été signalées chez 8 patients sur 3082 (0,3 %) traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate au cours d'études de pré-commercialisation. Dans 5 de ces 8 cas, les

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

Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques : L'intoxication à la sérotonine, également appelée « syndrome sérotoninergique », est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée chez des patients traités par un ISRS ou un IRSN, y compris capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, et plus particulièrement lorsque ces médicaments étaient associés à d'autres agents sérotoninergiques ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'intoxication à la sérotonine 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. ex. anxiété, agitation et hypomanie). D'après les critères de Hunter, un diagnostic d'intoxication à la sérotonine est probable lorsque l'on observe, pendant la prise d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants :

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

De rares cas du syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine, surtout lors de l'emploi concomitant de neuroleptiques ou d'antipsychotiques. Ce syndrome se manifeste souvent par des symptômes identiques à ceux d'une intoxication à la sérotonine – dont hyperthermie, hypertonie, altération de l'état mental et instabilité du système nerveux autonome – mais aussi par une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » et une hyporéflexie.

L'emploi concomitant d'TARO-VENLAFAXINE XR et d'un IMAO, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiqué ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). TARO-VENLAFAXINE XR doit être administré avec prudence aux patients traités par d'autres médicaments sérotoninergiques, par des neuroleptiques ou antipsychotiques ou par des antagonistes dopaminergiques ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si le tableau clinique justifie l'administration d' TARO-VENLAFAXINE XR avec un autre agent sérotoninergique, on recommande de surveiller étroitement le patient, en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses. Si l'on soupçonne une intoxication à la sérotonine, il faut songer à cesser l'agent sérotoninergique.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé : Comme les autres antidépresseurs, TARO-VENLAFAXINE XR peut causer une mydriase pouvant entraîner l'apparition d'un glaucome à angle fermé chez les patients dont les angles

oculaires sont étroits sur le plan anatomique. Les professionnels de la santé doivent recommander aux patients d'obtenir une aide médicale d'urgence en présence de douleur oculaire, de modifications de la vision, d'enflure ou de rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.

Fonctions mentale et psychique

Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation

- Enfants : données d'essais cliniques contrôlés par placebo

Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents semblent indiquer que l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, par comparaison avec un placebo.

Les petits dénominateurs des données d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux liés au placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les marges d'innocuité relatives des médicaments appartenant à cette classe.

- Adultes et enfants : données additionnelles

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

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

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

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

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

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

L'apparition de symptômes à l'arrêt des traitements antidépresseurs est un phénomène bien connu, et ces symptômes peuvent parfois être prolongés et sévères (voir 4.9 Arrêt du traitement et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). 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, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation). Il est donc recommandé de réduire la posologie de façon graduelle et individualisée et de surveiller étroitement le patient à la suite de l'arrêt du traitement. L'intervalle entre l'apparition de symptômes et la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement varie entre les patients; les symptômes peuvent survenir la même journée ou plusieurs semaines plus tard. Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut nécessiter des mois, voire plus longtemps (voir 4.9 Arrêt du traitement)

Comorbidité : L'expérience clinique de l'emploi de la venlafaxine chez des patients atteints d'une maladie systémique concomitante est limitée. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'administration de venlafaxine à des patients dont le métabolisme ou les réponses hémodynamiques pourraient être modifiés par leur état ou leurs maladies (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). En raison du risque d'interactions, il est conseillé de demander aux patients quels médicaments d'ordonnance ou en vente libre, quelles plantes médicinales, quels produits naturels ou suppléments alimentaires ils prennent ou sont susceptibles de prendre (voir 9.4 Interactions médicament-médicament et 9.6 Interactions médicament-plante médicinale).

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.

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

Quand on traite un cas d'anxiété généralisée ou d'anxiété sociale, il faut prendre les mêmes précautions que si on traitait un cas de dépression ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique , ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION](#)).

Insomnie et nervosité : L'insomnie et la nervosité liées au traitement ont été plus souvent rapportées chez les patients traités avec de la venlafaxine que chez ceux sous placebo ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)) au cours des essais sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique, comme le montre le tableau 3.

Table 3 - Incidence of Insomnia and Nervousness in Placebo-Controlled Depression, GAD, Social Anxiety Disorder, and Panic Disorder Trials

Symptôme	Dépression		Anxiété généralisée		Anxiété sociale		Trouble panique	
	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée n = 357	Placebo n = 285	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée n = 1381	Placebo n = 555	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée n = 819	Placebo n = 695	Venlafaxine hydrochloride 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 chacune mené à l'arrêt du traitement de 0,9 % des patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine lors des études sur la dépression.

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

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

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

risque d'être atteint de trouble bipolaire.

Fonction rénale

Hyponatrémie : La venlafaxine a été associée à des cas d'hyponatrémie, le plus souvent chez des patients présentant une déplétion volumique ou une déshydratation. Les personnes âgées, les personnes sous diurétiques et les patients présentant une déplétion volumique pourraient être davantage à risque.

L'hyponatrémie a semblé réversible à l'arrêt du traitement.

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

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min), les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV sont significativement modifiés. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez ces patients (*voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)*).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

On ignore les effets de la venlafaxine sur la fertilité des humains. Les études chez les animaux semblent indiquer une baisse de la fertilité liée à l'exposition au principal métabolite de la venlafaxine (ODV) (*voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)*).

- **Fonction sexuelle**

Dysfonctionnement sexuel : Les IRSN, y compris TARO-VENLAFAXINE XR, peuvent provoquer des symptômes de dysfonctionnement sexuel. Il faut informer les patients qu'on a signalé des cas de dysfonctionnement sexuel prolongé dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par un IRSN (*voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)*).

- **Risque tératogène**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine, à un ISRS ou à un autre antidépresseur récent à la fin du troisième trimestre de leur développement fœtal ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire

et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir tout de suite après l'accouchement. Les données cliniques font état des réactions suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température corporelle, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, exagération des réflexes tendineux, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs constants. Ces manifestations résulteraient soit d'effets toxiques directs de l'administration d'un ISRS ou d'un antidépresseur plus récent soit d'un syndrome lié à l'arrêt du médicament. Il est à noter que dans certains cas, l'ensemble des manifestations s'apparentait au syndrome sérotoninergique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques](#)). Avant d'administrer TARO-VENLAFAXINE XR à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement ([voir 4.2 Posologie 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 GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Saignements anormaux](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique , ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Sur les 2897 patients ayant participé aux essais de phases II et III sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate, 357 (12 %) étaient âgés d'au moins 65 ans. Quarante-trois (4 %) et 77 (6 %) patients traités avec capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine durant les essais de pré-commercialisation sur la dépression et les essais sur l'anxiété généralisée respectivement étaient âgés de 65 ans ou plus. Dix (1 %) patients des études contrôlées par placebo sur l'anxiété sociale avaient 65 ans ou plus. Seize (2 %) patients des études contrôlées par placebo sur le trouble panique avaient 65 ans ou plus. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés. Les données des études cliniques montrent que, dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, et aucun autre rapport clinique n'a fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les jeunes patients. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité au produit chez certaines personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Trouble dépressif majeur

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

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

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

Incidence dans les essais contrôlés : Le tableau suivant (tableau 4) énumère les manifestations indésirables survenues avec une incidence de 2 % ou plus chez les patients déprimés traités avec la venlafaxine, et apparues moins souvent chez les patients sous placebo.

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

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

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

Le prescripteur devrait être prévenu que les fréquences rapportées avec l'emploi d' capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine ne peuvent être comparées avec les chiffres provenant des études cliniques sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate, qui comprenaient différents traitements, usages et chercheurs. Toutefois, les chiffres mentionnés pour capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine permettent au prescripteur d'évaluer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux au taux d'incidence d'effets secondaires dans la population à l'étude.

Tableau 4 – Incidence (pourcentage)¹ des manifestations indésirables apparues pendant le traitement lors d'essais cliniques contrôlés par placebo en cas de dépression

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Organisme dans son ensemble				
Céphalées	25	24	26 #	33
Asthénie	12	6	8	7
Infection	6	5	6 #	9
Frissons	3	<1	<1	1
Appareil cardiovasculaire				
Vasodilatation	4	3	4	2
Hausse tensionnelle/ hypertension	2	<1	4	1
Tachycardie	2	<1	<1	<1
Peau et annexes cutanées				
Transpiration	12	3	14	3
Éruption cutanée	3	2	1	1
Gastrointestinal				
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

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Sécheresse de la bouche	22	11	12	6
Étourdissements	19	7	20	9
Insomnie	18	10	17	11
Nervosité	13	6	10	5
Anxiété	6	3	2 #	5
Tremblements	5	1	5	2
Rêves anormaux	4	3	7	2
Hypertonie	3	2	1	0
Paresthésie	3	2	3	1
Baisse de la libido	2	<1	3	<1
Agitation	2	<1	3	1
Dépression	1	1	3	<1
Anomalies de la pensée	2	<1	<1	1
Appareil respiratoire				
Pharyngite	4	4	7	6
Bâillements	3	0	3	0
Sens				
Troubles de la vision	6	2	4	<1
Dysgueusie	2	<1	1	<1
Appareil génito-urinaire				
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme	12 ²	<1 ²	16 ²	<1 ²
Impuissance	6 ²	<1 ²	4 ²	<1 ²
Anorgasmie	<1 ³	<1 ³	3 ³	<1 ³
Pollakiurie	3	2	1	1

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine à libération immédiate (n = 1033)	Placebo (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Troubles de la miction	2	<1	<1	0

1. Les manifestations signalées par au moins 2 % des patients traités avec la venlafaxine à libération immédiate/capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine sont incluses et arrondies au pourcentage le plus proche. Ne sont pas incluses dans ce tableau les manifestations dont l'incidence était égale ou inférieure à celle observée avec le placebo, entre autres : douleur abdominale, blessure accidentelle, anxiété, dorsalgie, bronchite, diarrhée, dysménorrhée, dyspepsie, syndrome grippal, céphalées, infection, douleur, palpitations, rhinite et sinusite.
- # Incidence associée au médicament actif supérieure à 2 %, mais inférieure à celle associée au placebo.
2. Incidence basée sur le nombre de sujets masculins (venlafaxine à libération immédiate : n = 439, placebo : n = 245; Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée : n = 126, placebo : n = 108)
3. Incidence basée sur le nombre de sujets féminins (venlafaxine à libération immédiate : n = 594, placebo : n = 364; Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée: n = 231, placebo : n = 177)

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

Tableau 5 – Incidence (pourcentage) des manifestations indésirables apparues pendant le traitement dans un essai comparant des doses chez des patients déprimés

Système corporel / Terme préféré	Placebo (n = 92)	Comprimés de venlafaxine à libération immédiate (mg/jour)		
		75 (n = 89)	225 (n = 89)	375 (n = 88)
Organisme dans son ensemble				
Douleur abdominale	3,3	3,4	2,2	8
Asthénie	3,3	16,9	14,6	14,8
Frissons	1,1	2,2	5,6	6,8
Infection	2,2	2,2	5,6	2,3

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

Anxiété généralisée

Durant les essais sur l'anxiété généralisée, les manifestations indésirables le plus fréquemment associées à l'utilisation de chlorhydrate de venlafaxine ont été les suivantes (voir le tableau 6 reprenant les effets dont l'incidence a été de 2 % ou plus) : nausées, sécheresse de la bouche, anorexie,

anomalies de l'éjaculation, constipation, transpiration, troubles de la vision, impuissance chez l'homme, vasodilatation, étourdissements, somnolence, baisse de la libido, rêves anormaux, bâillements et tremblements.

Les tableaux 6 et 7 énumèrent les manifestations indésirables qui sont survenues à une incidence de 2 % ou plus chez des patients anxieux traités avec de chlorhydrate de venlafaxine et moins souvent chez les patients sous placebo.

Tableau 6 – Incidence (%) des manifestations indésirables apparues pendant le traitement dans des essais cliniques nord-américains (210 US, 214 US et 218 US), contrôlés par placebo, sur Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, dans l'anxiété généralisée^{1,2} (8-28 semaines, dose de 75-225 mg)

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

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

¹ Incidence rounded to the nearest %, for events reported by at least 2% of patients treated with venlafaxine hydrochloride extended-release capsules, except the following events which had an incidence equal to or less than placebo: abdominal pain, agitation, anxiety, arthralgia, back pain, chest pain, depression, dyspepsia, flu syndrome, headache, infection, migraine, myalgia, neck pain, pain, palpitation, pharyngitis, rash, rhinitis, sinusitis, and tinnitus

² < 1% indicates an incidence greater than zero but less than 1%.

³ Incidence is based on number of male patients (For venlafaxine hydrochloride extended-release capsules: n = 242, Placebo: n = 131)

⁴ Incidence is based on number of female patients (For venlafaxine hydrochloride extended-release capsules: n = 358, Placebo: n = 197)

Tableau 7 – Incidence (%) des manifestations indésirables apparues pendant le traitement lors d'un essai comparant des doses (378 EU, 24 semaines) dans l'anxiété généralisée^{1,2}

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

Système corporel / Terme préféré	Placebo (n = 130)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée		
		37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Dépersonnalisation	<	<	<	2
Dépression	γ#	4	2	<
Étourdissements	1	1	2	3
Hypertonie	<	3	γ#	3
Insomnie	1	7	1	1
Baisse de la libido	<	3	γ#	4
Nervosité	γ#	4	3	3
Paresthésie	2	1	2	1
Somnolence	4	1	6	7
Anomalies de la pensée	0	2	0	0
Tremblements	0	2	4	4
Vertiges	<	2	2	0
Appareil respiratoire				
Bronchite	<	3	γ#	4
Toux accrue	γ#	3	3	2
Dyspnée	γ#	1	2	0
Rhinite	γ#	4	4	3
Sinusite	<	4	5	4
Bâillements	0	0	2	5
Peau et annexes				
Eczéma	<	2	γ#	γ#
Éruption cutanée	γ#	<	3	2
Transpiration	5	9	1	1
Sens				
Troubles de la vision	γ#	<	8	4
Conjonctivite	0	4	γ#	γ#
Mydriase	0	<	<	2
Acouphène	<	4	4	3
Appareil génito-urinaire				
Anomalies de l'éjaculation/de				
Anorgasmie (chez l'homme) ³	0	2	0	8
(chez la femme) ⁴	0	0	0	2
Dysménorrhée (chez la femme) ⁴	3	4	0	1

Système corporel / Terme préféré	Placebo (n = 130)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée		
		37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Dysurie	0	< 1	2	2 [#]
Impuissance (chez l'homme) ³	0	2	2	3
Ménorragie (chez la femme) ⁴	0	3	1	2
Pollakiurie	2 [#]	2	< 1	2 [#]

1. Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, et à une incidence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo. Le symbole # indique que l'incidence est inférieure à 2 %, mais qu'elle est arrondie à 2 %.
2. < 1 % indique une incidence supérieure à zéro, mais inférieure à 1 %.
3. Incidence basée sur le nombre de sujets masculins (Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée : n = 60 [37,5 mg], 51 [75 mg], 48 [150 mg]; placebo : n = 54)
4. Incidence basée sur le nombre de sujets féminins (Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée: n = 80 [37,5 mg], 83 [75 mg], 89 [150 mg]; placebo : n = 76)

Anxiété sociale

Durant les essais sur l'anxiété sociale, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez les patients sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée à une incidence de 5 % ou plus et égale à au moins le double de celle du groupe placebo pour les quatre essais contrôlés par placebo de 12 semaines (tableau 8) : asthénie, nausées, anorexie, constipation, insomnie, sécheresse de la bouche, somnolence, nervosité, baisse de la libido, tremblements, bâillements, transpiration, troubles de la vision, ainsi qu'anomalies de l'éjaculation, impuissance et anorgasmie chez l'homme. Durant un essai de 6 mois sur l'anxiété sociale, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez les patients sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, quelle que soit la dose, à une incidence de 5 % ou plus et égale à au moins le double de celle du groupe placebo (tableau 9) : asthénie, vasodilatation, anorexie, constipation, nausées, étourdissements, sécheresse de la bouche, baisse de la libido, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, secousses musculaires, pharyngite, bâillements, transpiration, troubles de la vision, ainsi qu'anomalies de l'éjaculation et impuissance chez l'homme et dysménorrhée chez la femme.

Les tableaux 8 et 9 énumèrent les manifestations indésirables qui sont survenues à une incidence de 2 % ou plus chez les sujets traités par la venlafaxine et moins souvent chez les sujets sous placebo, dans le cadre d'études de 12 semaines et de 6 mois respectivement sur l'anxiété sociale.

Tableau 8 – Incidence (%) des manifestations indésirables apparues pendant le traitement lors des essais cliniques (387 EU/CA, 388 EU, 392 US et 393 US) contrôlés par placebo, de courte durée, sur Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée dans l'anxiété sociale^{1,2} (12 semaines, dose de 75-225 mg)

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

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 562)	Placebo (n = 566)
Peau		
Transpiration	1	4
Sens		
Troubles de la vision	5	1
Acouphène	2 [#]	< 1
Appareil génito-urinaire	4	0
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme (chez l'homme) ³	12	< 1
(chez la femme) ⁴	2 [#]	< 1
Impuissance ³	7	2 [#]
Anorgasmie (chez l'homme) ³	7	< 1
(chez la femme) ⁴	4	0
Troubles menstruels ⁴	2 [#]	1
Pollakiurie	2 [#]	< 1

1. Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, et à une incidence supérieure à l'incidence respective associée au placebo. Le symbole # indique que l'incidence est inférieure à 2 %, mais arrondie à 2 %.
2. < 1 % indique une incidence supérieure à zéro, mais inférieure à 1 %.
3. Pourcentage basé sur le nombre d'hommes (Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée = 308, placebo = 284).
4. Pourcentage basé sur le nombre de femmes (Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée = 254, placebo = 282).

Tableau 9 – Incidence (%) des manifestations indésirables apparues pendant le traitement lors d'un essai clinique (390 US) contrôlé par placebo, de longue durée, sur Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée dans l'anxiété sociale^{1,2} (6 mois, dose de 75-225 mg)

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Organisme dans son ensemble			
Réaction allergique	< 1	2 [#]	< 1
Asthénie	25	19	11
Dorsalgie	9	5	8
Douleur thoracique	3	2	0

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Fièvre	3	0	2
Syndrome grippal	9	4	6
Céphalées	57	45	43
Douleur	9	5	7
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	3	7	4
Palpitations	3	4	< 1
Hypotension orthostatique	2 [#]	< 1	0
Vasodilatation	2	5	2
Appareil digestif			
Anorexie	19	22	3
Constipation	8	9	2
Diarrhée	13	9	10
Dyspepsie	11	12	11
Dysphagie	0	2	0
Flatulence	3	4	2 [#]
Nausées	37	34	10
Vomissements	5	4	3
Sang et système lymphatique			
Ecchymose	< 1	2	0
Métabolisme et nutrition			
Hyperlipémie	2 [#]	0	0
Gain de poids	2	< 1	< 1
Appareil locomoteur			
Crampes aux jambes	2 [#]	< 1	0
Système nerveux			
Rêves anormaux	3	4	< 1
Agitation	3	2 [#]	2 [#]
Amnésie	2 [#]	< 1	0
Apathie	< 1	2 [#]	0
Dépersonnalisation	2	< 1	0
Étourdissements	24	19	12
Sécheresse de la bouche	23	19	6
Insomnie	26	30	16
Baisse de la libido	5	10	2
Hausse de la libido	2 [#]	0	< 1

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Nervosité	10	14	6
Paresthésie	4	6	2 [#]
Troubles du sommeil	0	2 [#]	< 1
Somnolence	24	29	14
Tremblements	2	7	2 [#]
Secousses musculaires	2	5	< 1
Vertiges	< 1	2 [#]	0
Appareil respiratoire			
Asthme	2 [#]	2	0
Dyspnée	2 [#]	< 1	0
Pharyngite	11	9	5
Rhinite	13	6	7
Infection des voies respiratoires supérieures	8	5	7
Bâillements	5	12	0
Peau			
Dermatite de contact	0	2	0
Éruption cutanée	5	< 1	3
Transpiration	10	12	2
Urticaire	< 1	2	0
Sens			
Troubles de la vision	3	7	3
Conjonctivite	< 1	2	0
Mydriase	2 [#]	4	0
Dysgueusie	0	2 [#]	< 1
Acouphène	0	2	< 1
Appareil génito-urinaire			
Pollakiurie	0	2 [#]	< 1
Troubles de la miction	2 [#]	2 [#]	0
Anomalies de l'urine	0	2 [#]	0
Anomalies de l'éjaculation/de l'orgasme (chez l'homme) ³	12	18	1
(chez la femme) ⁴	0	2	0
Aménorrhée ⁴	0	4	0
Anorgasmie (chez l'homme) ³	0	3	0
(chez la femme)	0	4	0

Système corporel / Terme préféré	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Dysménorrhée ⁴	13	12	5
Impuissance ³	3	8	0
Troubles menstruels ⁴	0	2	0
Métrorragie ⁴	3	0	0
Grossesse non planifiée ⁴	2 [#]	0	0
Spasmes utérins ⁴	2 [#]	0	0

- 1 Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, et à une incidence supérieure à l'incidence respective associée au placebo. Le symbole # indique que l'incidence est inférieure à 2 %, mais qu'elle est arrondie à 2 %.
- 2 < 1 % indique une incidence supérieure à zéro, mais inférieure à 1 %.
- 3 Pourcentage basé sur le nombre d'hommes (Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée 75 mg = 67, Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée 150-225 mg = 79, placebo = 73).
- 4 Pourcentage basé sur le nombre de femmes (Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée 75 mg = 61, Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée 150-225 mg = 50, placebo = 56).

Trouble panique

Pendant les essais contrôlés par placebo sur le trouble panique, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez les patients sous Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée à une incidence de 5 % ou plus et égale à au moins le double de celle du groupe placebo (tableau 10) : anorexie, constipation, sécheresse de la bouche, somnolence, tremblements, anomalies de l'éjaculation chez l'homme et transpiration.

Le tableau 10 énumère les manifestations indésirables qui sont survenues à une incidence de 2 % ou plus chez les patients atteints de trouble panique recevant la venlafaxine et qui étaient plus fréquentes chez ces patients que dans le groupe placebo.

Tableau 10 – Incidence (%) des manifestations indésirables apparues pendant le traitement lors des essais cliniques (391 CA/EU, 353 US/CA, 398 EU et 399 AC) contrôlés par placebo, de courte durée, sur Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée dans le trouble panique^{1,2} (10-12 semaines, dose de 37,5-225 mg)

Body System / Preferred Term	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 1001)	PLACEBO (n = 662)
Organisme dans son ensemble		
Asthénie	10	8
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	4	3

Body System / Preferred Term	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 1001)	PLACEBO (n = 662)
Vasodilatation	3	2
Tachycardie*	2	< 1
Appareil digestif		
Nausées	21	14
Sécheresse de la bouche	12	6
Constipation	9	3
Anorexie	8	3
Système nerveux		
Insomnie	17	9
Somnolence	12	6
Étourdissements	11	10
Tremblements	5	2
Baisse de la libido	4	2
Vertiges*	2	1
Peau		
Transpiration	10	2
Appareil génito-urinaire		
Anomalies de l'éjaculation (chez l'homme) ³	7	< 1
Impuissance (chez l'homme) ³	4	< 1
Anorgasmie (chez l'homme) ³	2	0

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

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

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

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

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

Dix-neuf pour cent (537/2897) des patients traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et 12 % (88/705) des patients traités avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée dans des études de phases II et III sur la dépression ont abandonné le traitement à cause d'une réaction indésirable. Environ 18 % des

1381 patients qui ont reçu Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée pendant un maximum de 8 semaines lors des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété généralisée ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 12 % des 555 patients traités avec un placebo dans ces

études. Environ 14 % des 562 patients qui ont reçu Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines lors de quatre essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 5 % des 566 patients traités avec un placebo dans ces études. Environ 20 % des 257 patients qui ont reçu Venlafaxine

hydrochloride capsules à libération prolongée dans le cadre d'un essai clinique de 6 mois contrôlé par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 7 % des 129 patients traités avec un placebo dans cette étude. Les manifestations les plus fréquentes ($\geq 1\%$) qui ont justifié l'arrêt du traitement dans les

5 essais et qui étaient considérées comme liées au médicament (p. ex., les manifestations justifiant l'arrêt du traitement qui se sont produites au moins deux fois plus souvent chez les patients traités avec la venlafaxine que chez ceux traités avec un placebo) figurent au tableau 11.

Table 11: Effets indésirables (%) ayant justifié l'arrêt du traitement

	Dans la dépression				Dans l'anxiété généralisée		Dans l'anxiété sociale	
	Venlafaxine à libération immédiate (n = 2897)	PLACEBO (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 705)	PLACEBO (n=285)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 2897)	PLACEBO (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 705)	PLACEBO (n=695)
Sur le SNC								
Somnolence	3	1	2	<1	3	<1	2	<1
Insomnie	3	1	<1	<1	3	<1	2	<1
Étourdissements	3	<1	2	1	4	2	2	<1
Nervosité	2	<1	<1	1	2	<1	<1	0
Anxiété	2	1	<1	<1	1#	1	<1	<1
Tremblements	<1	<1	<1	<1	1	0	<1	<1
Gastro-intestinaux								
Sécheresse de la bouche	2	<1	<1	0	2	<1	<1	<1
Anorexie	1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Nausées	6	1	4	<1	8	<1	3	<1
Vomissements	<1	<1	1	0	1	<1	<1	0

	Dans la dépression				Dans l'anxiété généralisée		Dans l'anxiété sociale	
	Venlafaxine à libération immédiate (n = 2897)	PLACEBO (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 705)	PLACEBO (n=285)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 2897)	PLACEBO (n = 609)	Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (n = 705)	PLACEBO (n=695)
Urogenital								
Anomalies de l'éjaculation*	3	0	<1	<1	<1	0	<1	0
Impuissance*	<1	<1	0	0	<1	0	2	0
Autres								
Céphalées	3	1	2#	1	3	<1	1	<1
Asthénie	2	<1	<1	1	3	<1	2	<1
Transpiration	2	<1	<1	0	2	<1	<1	<1

* Pourcentages basés sur le nombre de sujets masculins

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

Adaptation à certaines manifestations indésirables

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

Modifications des signes vitaux

Durant des essais cliniques, le traitement avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate a été associé à une augmentation moyenne (calculée sur l'ensemble des groupes de doses) du pouls d'environ 3 battements par minute, comparativement à une absence de modification dans les groupes sous placebo. Il a été associé à des augmentations moyennes de

la tension artérielle diastolique de 0,7 à 2,5 mmHg, calculées sur l'ensemble des groupes de doses, comparativement à des diminutions moyennes de 0,9 à 3,8 mmHg dans les groupes sous placebo. La hausse tensionnelle était cependant liée à la dose (*pour les effets sur la tension artérielle, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension soutenue](#)*).

Durant des essais cliniques de pré-commercialisation sur la dépression, le traitement par Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée durant un maximum de 12 semaines a été associé à une augmentation moyenne du pouls d'environ 2 battements par minute, comparativement à 1 battement par minute pour le placebo. Il a été associé à des augmentations moyennes de la tension artérielle diastolique de 0,7 à 0,9 mmHg, comparativement à des diminutions moyennes de 0,5 à 1,4 mmHg dans les groupes sous placebo. Durant des essais cliniques de pré-commercialisation, contrôlés par placebo, sur l'anxiété généralisée, le traitement par Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée durant un maximum de 6 mois a été associé à une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 2 battements par minute, comparativement à moins de 1 battement par minute pour le placebo.

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

Des changements moyens de la tension artérielle diastolique en position allongée ont également été associés à l'administration de venlafaxine dans les essais sur l'anxiété sociale (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension soutenue](#)*).

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

Une hypertension soutenue et des changements moyens de la tension artérielle diastolique en position allongée ont également été associés à l'administration de venlafaxine dans les essais sur le trouble panique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension soutenue](#)*).

Modifications biologiques – Cholestérol

Des augmentations cliniquement et statistiquement pertinentes des taux de cholestérol ont été remarquées durant les études sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Élévation de la cholestérolémie](#)).

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

Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée: Dans des études de pré-commercialisation contrôlées par placebo, d'une durée allant jusqu'à 12 semaines et portant sur le trouble dépressif majeur, le traitement par Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée a été associé à une augmentation finale moyenne du taux de cholestérol sérique d'environ 1,5 mg/dL (0,0381 mmol/L), comparativement à une diminution finale moyenne de 7,4 mg/dL (0,1919 mmol/L) pour le placebo.

Le traitement avec **Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée** pendant des périodes allant jusqu'à 8 semaines et 6 mois dans le cadre d'études de pré-commercialisation contrôlées par placebo sur l'anxiété généralisée a été associé à une élévation finale moyenne du cholestérol sérique d'environ 1,0 mg/dL (0,0247 mmol/L) et 2,3 mg/dL (0,0606 mmol/L) respectivement, tandis que les sujets sous placebo ont affiché une diminution finale moyenne de 4,9 mg/dL (0,1278 mmol/L) et de 7,7 mg/dL (0,1990 mmol/L) respectivement.

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

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

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

maximum de 6 mois, lors d'une étude de pré-commercialisation contrôlée par placebo sur l'anxiété sociale, présentaient une diminution finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 0,5 mg/dL (0,013 mmol/L) et du cholestérol HDL de 1,0 mg/dL (0,025 mmol/L), ainsi qu'une augmentation du cholestérol LDL de 0,2 mg/dL (0,006 mmol/L). Les patients traités avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, à raison de 150 à 225 mg/jour, pendant un maximum de 6 mois, lors de la même étude de pré-commercialisation contrôlée par placebo sur l'anxiété sociale, présentaient une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 12,5 mg/dL (0,322 mmol/L), du cholestérol HDL de 1,0 mg/dL (0,026 mmol/L) et du cholestérol LDL de 8,2 mg/dL (0,213 mmol/L).

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

Modifications électrocardiographiques

L'effet de la venlafaxine sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'une étude exhaustive sur l'intervalle QTc. L'administration d'une dose quotidienne de 450 mg de venlafaxine (à raison de 225 mg deux fois par jour) à des sujets sains n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc.

Lors d'une analyse des ECG de 769 patients traités avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et de 450 patients traités avec un placebo dans le cadre d'études cliniques contrôlées sur la dépression, la seule différence statistiquement significative observée a été une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 4 battements par minute par rapport au départ pour les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

On a analysé les ECG de 357 patients traités avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et de 285 patients traités avec un placebo dans le cadre d'études cliniques contrôlées sur la dépression, ceux de 815 patients traités avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et de 379 patients traités avec un placebo pendant un maximum de 6 mois dans des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur l'anxiété généralisée, ceux de 593 patients ayant reçu Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et de 534 patients ayant reçu un placebo pendant un maximum de 12 semaines dans des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur l'anxiété sociale, ainsi que ceux de 661 patients ayant reçu Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et de 395 patients ayant reçu un placebo pendant un maximum de 12 semaines dans des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur le trouble panique. Le changement moyen par rapport au départ dans l'intervalle QT corrigé (QTc) était plus élevé chez les patients traités avec Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée que chez ceux traités avec un placebo dans les études sur la dépression, l'anxiété sociale et le trouble panique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Maladies cardiaques](#)*).

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Dans les énumérations qui suivent, les manifestations indésirables rapportées ont été classifiées à l'aide d'une terminologie normalisée basée sur le dictionnaire COSTART. Par conséquent, la fréquence indiquée représente la proportion des 7212 patients ayant reçu des doses multiples de l'une des formules de venlafaxine et ayant subi la manifestation indésirable précisée à au moins une occasion lors du traitement avec la venlafaxine. Toutes les manifestations signalées ont été incluses, à l'exception de celles déjà citées dans les tableaux 4 (dépression majeure), 5 (dépression majeure, en fonction de la dose), 6 (anxiété généralisée, Amérique du Nord), 7 (anxiété généralisée, Europe), 8 (anxiété sociale, courte durée), 9 (anxiété sociale, longue durée) et 10 (trouble panique), et de celles dont l'imputabilité à l'action du médicament était ténue. Quand, pour un événement particulier, le terme de COSTART était tellement général qu'il n'apportait aucun élément utile d'information, il a été remplacé par un terme plus pertinent. Il est important de souligner que, même si les manifestations indésirables signalées sont survenues durant un traitement avec la venlafaxine, elles n'étaient pas nécessairement causées par ce traitement.

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

Organisme dans son ensemble – Fréquente : douleur thoracique rétrosternale. **Peu fréquentes :** œdème angioneurotique, œdème facial, blessure délibérée, malaises, candidose, rigidité cervicale,

surdosage, douleur pelvienne, réaction de photosensibilité, tentative de suicide. **Rares** : anaphylaxie, appendicite, bactériémie, odeur corporelle, carcinome, cellulite, granulome, haleine fétide.

Appareil cardiovasculaire – Fréquente : palpitations. **Peu fréquentes** : angine de poitrine, arythmie, bradycardie, extrasystoles, hypotension, trouble vasculaire périphérique (surtout froideur des pieds ou des mains), syncope. **Rares** : anévrisme aortique, artérite, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bigéminie, bloc de branche, fragilité des capillaires, trouble cardiovasculaire (y compris troubles de la valvule mitrale et troubles circulatoires), ischémie cérébrale, maladie coronarienne, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie mucocutanée, infarctus du myocarde, pâleur, allongement des segments QT et QTc, arythmie sinusale, thrombophlébite, varices, insuffisance veineuse.

Appareil digestif – Fréquente : augmentation de l'appétit. **Peu fréquentes** : bruxisme, colite, dysphagie, œdème lingual, éructation, œsophagite, gastrite, gastroentérite, ulcère gastro-intestinal, gingivite, glossite, hémorragie rectale, hémorroïdes, méléna, candidose orale, stomatite, ulcération buccale. **Rares** : ballonnement abdominal, douleur biliaire, chéilite, cholécystite, cholélithiase, duodénite, spasmes œsophagiens, hématomérose, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gingivale, hépatite, iléite, jaunisse, obstruction intestinale, sensibilité du foie, parotidite, périodontite, rectite, trouble rectal, ptyalisme, tuméfaction des glandes salivaires, selles molles, coloration anormale de la langue.

Système endocrinien – Rares : galactorrhée, goitre, hyperthyroïdisme, hypothyroïdisme, nodule thyroïdien, thyroïdite.

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

Métabolisme et nutrition – Fréquentes : œdème, augmentation du cholestérol sérique. **Peu fréquentes** : augmentation des phosphatases alcalines, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de SGOT (AST), augmentation de SGPT (ALT), soif, SIHAD. **Rares** : intolérance à l'alcool, bilirubinémie, augmentation de l'urée, augmentation de la créatinine, diabète sucré, glycosurie, goutte, anomalies de la cicatrisation, hémochromatose, hypercalciurie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypocholestérolémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, urémie.

Appareil locomoteur – Peu fréquentes : arthrite, arthrose, éperons osseux, bursite, myasthénie. **Rares** : douleur osseuse, crampe musculaire, spasmes musculaires, raideur musculo-squelettique, fracture pathologique, myopathie, ostéoporose, ostéosclérose, fasciite plantaire, polyarthrite rhumatoïde, rupture d'un tendon.

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

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

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

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

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

Appareil génito-urinaire – Fréquente : dysfonctionnement érectile. **Peu fréquentes** : albuminurie, cystite, hématurie, leucorrhée*, calcul rénal, douleur rénale, anomalie fonctionnelle rénale, nycturie, douleur mammaire, troubles de la prostate (y compris prostatite, hypertrophie de la prostate et irritabilité de la prostate)*, polyurie, pyurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, miction impérieuse, hémorragie vaginale*, vaginite*. **Rares** : avortement*, anurie, balanite*, douleur vésicale, écoulement mammaire, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, endométriose*, mastose sclérokytiste*, cristallurie au calcium, cervicite*, kyste ovarien*, érection prolongée*, lactation chez la femme*, gynécomastie*, hypoménorrhée*, mastite*, ménopause*, oligurie, orchite, pyélonéphrite, salpingite*, urolithiase, hémorragie utérine*, sécheresse vaginale*.

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

Appareil cardiovasculaire : insuffisance cardiaque congestive, thrombose veineuse profonde, arrêt cardiaque, hémorragie, infarctus du myocarde, anomalies de l'ECG (comme la fibrillation auriculaire, la

bigéminie, la tachycardie supraventriculaire, l'extrasystole ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et la tachycardie ventriculaire, y compris les torsades de pointe), cardiomyopathie liée au stress (cardiomyopathie Takotsubo), crise hypertensive, hypertension maligne, allongement de l'intervalle QTc, torsade de pointes, tachycardie ventriculaire, mort subite.

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

Système endocrinien : augmentation de la prolactine.

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

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

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

Appareil locomoteur : rhabdomyolyse.

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

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

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

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

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale.

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

Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi de la venlafaxine avec d'autres médicaments actifs sur le SNC. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence

dans les cas où une telle association médicamenteuse serait nécessaire.

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Il faut conseiller aux patients d'éviter l'alcool pendant leur traitement par la venlafaxine, vu le risque d'atteinte psychomotrice additive et/ou d'intoxication sévère pouvant nécessiter un traitement d'urgence complexe et la surveillance du patient. Depuis la commercialisation du produit, on a signalé des cas, parfois mortels, de surdosage de la venlafaxine lorsque celle-ci était prise en association avec de l'alcool et/ou d'autres médicaments, dont le méthylphénidate, des opioïdes et des benzodiazépines (voir 5 SURDOSAGE). Ainsi, en cas de surdosage présumé mettant en jeu une association d'alcool et de venlafaxine, communiquer sans délai avec le centre antipoison de votre région

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau 12 sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 12 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	DC	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS	TARO-VENLAFAXINE XR est contre-indiqué chez les patients prenant un IMAO. Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement avec TARO-VENLAFAXINE XR. De plus, au moins 14 jours devraient être alloués après l'arrêt du traitement avec TARO-VENLAFAXINE XR avant de commencer un traitement avec un IMAO.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments exerçant une action sur le SNC	T	Des études in vitro ont démontré que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs aux opiacés, aux benzodiazépines, à la phencyclidine (PCP) ou à l'acide N-méthyl-D- aspartique (NMDA). Elle n'exerce pas d'activité notable stimulant le SNC chez les rongeurs. Dans des études sur ses effets neuropharmacologiques chez des primates, la venlafaxine n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou dépresseur.	Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi de la venlafaxine avec d'autres médicaments actifs sur le SNC. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence dans les cas où une telle association médicamenteuse serait nécessaire.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Médicaments sérotoninergiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • triptans (p. ex. almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan); • ISRS; • autres IRSN; • linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif); • amphétamines; • lithium; • opioïdes (y compris buprénorphine, fentanyl et analogues, dextrométhorphane, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone et pentazocine); • bleu de méthylène (teinture employée lors d'interventions chirurgicales); • précurseurs de la sérotonine, comme les suppléments de tryptophane. 	<p>T</p>	<p>De rares rapports de post-commercialisation décrivent des patients qui ont présenté des symptômes évoquant ou confirmant un syndrome sérotoninergique après avoir pris un ISRS de même qu'un agoniste des récepteurs 5HT1 (triptan) ou du lithium.</p>	<p>Étant donné le mécanisme d'action connu de la venlafaxine et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand TARO-VENLAFAXINE XR est administré avec un autre médicament ou agent susceptible d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.</p> <p>Si un traitement concomitant par TARO-VENLAFAXINE XR et un médicament sérotoninergique est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient et de rechercher des manifestations indésirables à court et à long terme (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Changements d'appétit et de poids et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques).</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire Clinique
<p>Médicaments susceptibles d'allonger 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); • opioïdes (p. ex. méthadone); • antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus); 	T		<p>L'effet de la prise concomitante de venlafaxine et d'autres produits médicinaux susceptibles d'allonger l'intervalle QT sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'a pas été étudié. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un effet additif. Par conséquent, il est déconseillé de prendre de la Taro-Venlafaxine XR avec des agents dont l'effet d'allongement de l'intervalle QT a été nettement démontré.</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire Clinique
<ul style="list-style-type: none"> • quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); • antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine); • antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole); • dompéridone; • antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. dolasétron, ondansétron); • inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib); • inhibiteurs de l'histone déacétylase (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, thiazidiques et apparentés; • laxatifs et lavements; • amphotéricine B; • corticostéroïdes à fortes doses. 	T		<p>Le traitement par la TARO-venlafaxine XR est à proscrire chez les patients qui prennent des médicaments pouvant perturber l'équilibre électrolytique.</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	EC	L'administration concomitante de cimétidine et de venlafaxine dans le cadre d'une étude réalisée à l'état d'équilibre pour les deux médicaments, auprès de 18 sujets masculins en bonne santé, a amené une inhibition du métabolisme de premier passage de la venlafaxine. La clairance de la venlafaxine administrée par voie orale a été réduite d'environ 43 %, tandis que l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) du médicament ont augmenté d'environ 60 %. Cependant, la pharmacocinétique de l'ODV est demeurée inchangée.	Dès lors, seule une légère augmentation de l'activité pharmacologique globale de la venlafaxine et de l'ODV est prévue, et aucun ajustement de la posologie ne devrait être nécessaire pour la majorité des adultes sains. Toutefois, chez les patients âgés et chez les patients atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale, l'interaction entre la cimétidine et la venlafaxine est inconnue et pourrait être plus prononcée que chez les sujets en bonne santé. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence chez ces patients.
Halopéridol	EC	La venlafaxine administrée à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour chez 24 sujets en bonne santé a diminué de 42 % la clairance totale (Cl/F) d'une seule dose orale de 2 mg d'halopéridol, ce qui a provoqué une augmentation de 70 % de l'ASC de l'halopéridol. De plus, la C_{max} de l'halopéridol a augmenté de 88 % lorsqu'il a été administré avec la venlafaxine, mais sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est demeurée inchangée.	On ne connaît pas le mécanisme qui expliquerait cette constatation.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Imipramine	EC	<p>La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et de l'imipramine 2-OH. Cependant, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de la désipramine (le métabolite actif de l'imipramine) ont augmenté d'environ 35 % avec l'emploi de la venlafaxine. L'ASC de la désipramine 2-OH a augmenté d'au moins 2,5 fois (avec la venlafaxine à 37,5 mg q 12 h) et de 4,5 fois (avec la venlafaxine à 75 mg q 12 h).</p> <p>L'imipramine a partiellement inhibé la formation d'ODV par la CYP2D6. Cependant, la concentration totale des composants actifs (venlafaxine et ODV) n'a pas été affectée par la co-administration d'imipramine.</p>	<p>On ne connaît pas l'importance clinique de taux élevés de la désipramine 2-OH.</p> <p>Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Métoprolol	EC	<p>L'administration concomitante de venlafaxine (50 mg toutes les 8 heures pendant 5 jours) et de métoprolol (100 mg toutes les 24 heures pendant 5 jours) à des sujets sains dans le cadre d'une étude sur l'interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments a occasionné une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40 % sans que celles de son métabolite actif, le α-hydroxymétoprolol, soient modifiées.</p> <p>Le métoprolol n'a pas changé les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine ou de son métabolite actif, l'ODV.</p>	<p>La pertinence clinique de ces observations est inconnue. La prudence ainsi qu'une surveillance de la tension artérielle sont recommandées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension).</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Risperidone	EC	La venlafaxine administrée à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour a légèrement inhibé la biotransformation par la CYP2D6 de la risperidone (administrée en une dose orale unique de 1 mg) en son métabolite actif, la 9-hydroxyrisperidone, ce qui a fait augmenter d'environ 32 % l'ASC de la risperidone. Par contre, la co-administration de venlafaxine n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (risperidone et 9-hydroxyrisperidone).	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Indinavir	EC	Dans une étude menée chez 9 volontaires sains, l'administration quotidienne de 150 mg de venlafaxine a produit à l'état d'équilibre une diminution de 28 % de l'ASC d'une seule dose orale de 800 mg d'indinavir et une réduction de 36 % de la C _{max} d'indinavir. La pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV n'a pas été modifiée par l'indinavir.	L'importance clinique de ces observations est inconnue.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	EC	<p>Une étude pharmacocinétique sur l'administration de kétoconazole à des métaboliseurs rapides et à des métaboliseurs lents pour la CYP2D6 a permis d'observer des concentrations plasmatiques plus élevées de venlafaxine et d'ODV chez les sujets après l'administration de kétoconazole. La C_{max} de la venlafaxine a augmenté de 26 % chez les métaboliseurs rapides et de 48 % chez les métaboliseurs lents. La C_{max} de l'ODV a augmenté de 14 % et de 29 % chez les métaboliseurs rapides et lents respectivement. L'ASC de la venlafaxine a augmenté de 21 % chez les métaboliseurs rapides et de 70 % chez les métaboliseurs lents. L'ASC de l'ODV a augmenté de 23 % et de 33 % chez les métaboliseurs rapides et lents respectivement.</p>	La prudence est de mise.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex. warfarine, AINS, AAS et autres anticoagulants)</p>	<p>EC</p>	<p>Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignements, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine.</p> <p>Selon d'autres rapports, l'administration de venlafaxine à des patients traités par la warfarine a donné lieu à des augmentations du temps de prothrombine, du temps de céphaline ou du RNI.</p>	<p>La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser ce risque d'hémorragie.</p> <p>Quand le traitement par TARO-VENLAFAXINE XR est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Saignements)</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP2D6	EC	Des études in vitro et in vivo indiquent que la venlafaxine est métabolisée en son métabolite actif, l'ODV, par la CYP2D6, l'isoenzyme responsable du polymorphisme génétique observé dans la biotransformation de plusieurs antidépresseurs. Il existe donc un potentiel d'interactions entre la venlafaxine et les médicaments qui inhibent le métabolisme lié à la CYP2D6.	Les interactions médicamenteuses qui réduisent le métabolisme de la venlafaxine en ODV (<i>voir Imipramine précédemment</i>) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de venlafaxine et réduire celles du métabolite actif. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la CYP2D6 et de venlafaxine peut réduire le métabolisme de la venlafaxine en ODV et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine ainsi qu'une réduction de celles du métabolite actif. Étant donné que la venlafaxine et son métabolite actif, l'OVD, exercent tous deux une action pharmacologique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la TARO-Venlafaxine XR est administrée de manière concomitante avec un inhibiteur de la CYP2D6.
Inhibiteurs de la CYP3A3/4	EC	Des études in vitro indiquent que la venlafaxine est probablement métabolisée en un métabolite de faible importance et moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par la CYP3A3/4.	L'administration concomitante d'un inhibiteur de la CYP3A4 et de venlafaxine peut entraîner une élévation des taux de venlafaxine et d'ODV (<i>voir Kétoconazole précédemment</i>). La prudence est donc de mise chez les patients qui reçoivent un inhibiteur de la CYP3A4 et de la TARO-Venlafaxine XR de manière concomitante.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP2D6 et de la CYP3A3/4	T	On s'attend à ce que l'administration concomitante de venlafaxine et d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine.	Puisque les deux voies métaboliques principales de la venlafaxine relèvent de la CYP2D6 et, à un degré moindre, de la CYP3A3/4, l'administration concomitante d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes n'est pas recommandée durant le traitement avec la venlafaxine.
Clozapine	DC	Des rapports ont fait état d'une relation temporelle entre des taux de clozapine élevés et des manifestations indésirables, y compris des crises convulsives, observées après l'ajout de venlafaxine.	La prudence est de mise.

Legend: C = Case Study; CT = Clinical Trial; T = Theoretical

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

Comme tel est le cas avec les ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée et le millepertuis, une plante médicinale, et pourraient accroître les effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée : Après l'administration d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de venlafaxine et d'ODV atteignent respectivement leur pic en $6,0 \pm 1,5$ et $8,8 \pm 2,2$ heures. Le taux d'absorption de la venlafaxine administrée sous forme de capsules Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée est plus faible que son taux d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après l'administration d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures) observée après l'administration d'un comprimé de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate. D'après les études de bilan massique, au moins 92 % d'une dose unique est absorbée.

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

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

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

7,5 ± 3,7 et 5,7 ± 1,8 L/kg.

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

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

Distribution

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

Métabolisme

Après l'absorption, la venlafaxine subit une biotransformation présystémique importante dans le foie. La biodisponibilité absolue de la venlafaxine est d'environ 45 %. Le métabolite principal de la venlafaxine est l'ODV, lequel est un métabolite actif. La concentration plasmatique d'ODV atteint son pic environ 4 heures après la prise 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 la CYP2D6 et que la formation de N-déméthylvenlafaxine est catalysée par la CYP3A3/4. Les résultats des études in vitro ont été confirmés dans une étude clinique regroupant des métaboliseurs rapides et des métaboliseurs lents pour la CYP2D6. Malgré les différences métaboliques entre les métaboliseurs rapides et lents pour la CYP2D6, l'exposition totale à la somme des deux composés actifs (venlafaxine et ODV, qui ont une activité comparable) était similaire dans les deux groupes.

Élimination

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

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de la venlafaxine n'ont pas été établies chez les enfants de

moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

- **Personnes âgées** : Des analyses pharmacocinétiques menées auprès de 547 patients traités avec la venlafaxine dans le cadre de trois études portant sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont indiqué que l'âge n'affecte pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Une diminution de 20 % de la clairance de l'ODV a été observée chez les sujets de plus de 60 ans, ce qui est peut-être attribuable à la diminution de la fonction rénale généralement liée au vieillissement. Un ajustement de la posologie en fonction de l'âge ou du sexe n'est généralement pas nécessaire.
- **Sexe** : Des analyses pharmacocinétiques menées auprès de 547 patients traités avec la venlafaxine dans le cadre de trois études portant sur les comprimés de venlafaxine à libération immédiate et les capsules de venlafaxine à libération prolongée ont indiqué que le sexe n'affecte pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Un ajustement de la posologie en fonction de l'âge ou du sexe n'est généralement pas nécessaire.
- **Polymorphisme génétique** : Les concentrations plasmatiques de venlafaxine étaient plus élevées chez les métaboliseurs lents pour la CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides. En raison du fait que l'exposition totale (ASC) à la venlafaxine et à l'ODV était similaire dans des groupes de métaboliseurs lents et de métaboliseurs rapides, il n'est pas nécessaire d'avoir des schémas posologiques différents de venlafaxine pour ces deux groupes.
- **Insuffisance hépatique** : Dans une étude menée chez 9 patients atteints de cirrhose hépatique, les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV étaient significativement modifiés. La demi-vie d'élimination de la venlafaxine était prolongée d'environ 30 %, avec une clairance diminuée d'environ 50 % chez les patients cirrhotiques par rapport aux sujets normaux. La demi-vie d'élimination de l'ODV était prolongée d'environ 60 %, avec une clairance diminuée d'environ 30 % chez les patients cirrhotiques comparativement aux sujets normaux.

Un haut degré de variabilité entre les sujets a été observé. Trois patients atteints de cirrhose sévère présentaient une diminution plus substantielle de la clairance de venlafaxine (d'environ 90 %), comparativement aux sujets normaux. Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants hépatiques ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

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

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

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

Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

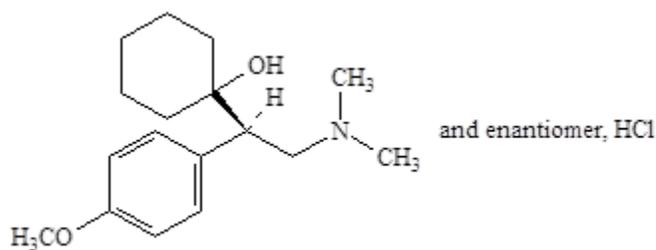
Dénomination commune : Chlorhydrate de venlafaxine

Nom chimique : Chlorhydrate de (R/S)-1-[2-diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl) éthyl] cyclohexanol;
ou

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

Molecular formula and molecular mass: $C_{17}H_{28}ClNO_2$; 313,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre de couleur blanche ou blanc cassé.

Solubilité : Largement soluble dans le méthanol et dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, et légèrement soluble ou pratiquement insoluble dans l'acétone

Valeur de pKa : 9,4

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Trouble dépressif majeur

Résumé des données démographiques et des résultats dans les études cliniques sur le trouble dépressif majeur

Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée :

L'efficacité d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée (capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine) comme traitement de la dépression a été établie dans deux études à court terme, à doses variables, contrôlées par placebo, chez des patients adultes en consultation externe répondant aux critères de la dépression majeure selon le DSM-III-R ou le DSM-IV. Dans une étude de 8 semaines, on a utilisé des doses d' Venlafaxine hydrochloride 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 d' Venlafaxine hydrochloride 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). Dans ces deux études, Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée s'est révélé supérieur au placebo pour les critères suivants : le score total à l'échelle HAM-D, l'item « humeur dépressive » à l'échelle HAM-D, le score total MADRS, les scores de sévérité de la maladie et d'amélioration globale à l'échelle CGI. Dans ces deux études, Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée a été significativement plus efficace que le placebo pour certains facteurs de l'échelle HAM-D, incluant la somatisation anxieuse, le trouble cognitif, le ralentissement et l'anxiété psychique.

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

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

**Aux fins de cette étude,*

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

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

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

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

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

Anxiété généralisée

Résumé des données démographiques et des résultats dans les études cliniques sur l'anxiété généralisée

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

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

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

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

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

Tableau 14 – Résultats des études 378 US et 218 US sur l’anxiété généralisée

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

Anxiété sociale (phobie sociale)

Résumé des données démographiques et des résultats dans les études cliniques sur l’anxiété sociale

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

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

Trouble panique

Résumé des données démographiques et des résultats dans les études cliniques sur le trouble panique

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

Deux études contrôlées par placebo à doses fixes et deux autres à dose variable ont été réalisées pour examiner l’efficacité d’ Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée dans le traitement du trouble panique. En ce qui concerne les deux études multicentriques, contrôlées par placebo, à double

insu, de 12 semaines, menées chez des patients adultes en consultation externe qui répondaient aux critères du trouble panique avec ou sans agoraphobie selon le DSM-IV, les patients ont reçu des doses fixes de 75 ou de 150 mg/jour dans une étude et de 75 ou de 225 mg/jour dans l'autre étude. Dans ces deux études, les doses de 75 mg, 150 mg et 225 mg d' Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée étaient significativement plus efficaces que le placebo d'après le principal critère d'évaluation, soit le pourcentage de patients sans attaques de panique complètes à l'échelle PAAS (*Panic and Anticipatory Anxiety Scale*), et d'après les deux critères d'évaluation secondaires : (1) le changement moyen du score total à l'échelle PDSS (*Panic Disorder Severity Scale*) entre le début et la fin de l'étude, et (2) le pourcentage de patients considérés comme des répondeurs, c'est-à-dire présentant une nette ou une très nette amélioration à l'échelle CGI (*Clinical Global Impressions*).

Dans une étude à dose variable (de 75 mg à 225 mg par jour), le principal critère d'évaluation, soit le pourcentage de patients sans attaques de panique complètes, a donné un résultat presque significatif ($p = 0,056$). Dans cette étude, Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée était significativement plus efficace que le placebo d'après les deux critères d'évaluation secondaires : (1) le changement moyen du score total à l'échelle PDSS (*Panic Disorder Severity Scale*) entre le début et la fin de l'étude, et (2) le pourcentage de patients considérés comme des répondeurs, c'est-à-dire présentant une nette ou une très nette amélioration à l'échelle CGI (*Clinical Global Impressions*).

Dans une autre étude à dose variable (de 75 à 225 mg/jour), Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée n'était pas significativement plus efficace que le placebo d'après le principal critère d'évaluation, soit le pourcentage de patients sans attaques de panique complètes, mais 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*).

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

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

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Étude sur le jeûne

Une étude de bioéquivalence, croisée, randomisée, équilibrée, à deux périodes, deux traitements, deux séquences et à dose unique, effectuée à l'insu, comparant les comprimés TARO-VENLAFAXINE XR, capsules à libération prolongée de 150 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et Effexor® XR capsules à libération prolongée de 150 mg (Wyeth Canada) — menée auprès des 28 sujets hommes, adultes en santé dans des conditions de jeûne.

Les données sur les 20 sujets qui ont terminé les deux volets de l'étude sont présentées ci-dessous.

Tableau de résumé des données de biodisponibilité comparative

Venlafaxine (1x150 mg) Moyenne géométrique/ Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng-hr/mL)	2195,01/ 2731,88 (85,4)	1977,15/ 2474,14 (88,6)	110,53	106,17 – 115,06
ASC _{0-∞} (ng-hr/mL)	2252,51/ 2865,22 (94,3)	2027,87/ 2564,78 (93,4)	110,64	106,37 – 115,09
C _{max} (ng/mL)	132,02 / 139,39 (35,4)	125,46/ 135,00 (39,2)	104,94	98,31- 112,00
T _{max} [^] (h)	6,00 (5,00 – 12,00)	6,00 (5,00 – 12,00)	-	-
T _½ [~] (h)	8,52 (46,4)	8,43 (34,0)	-	-

¹ TARO-VENLAFAXINE XR (Chlorhydrate de venlafaxine) à libération prolongée 150 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

² EFFEXOR® XR (chlorhydrate de venlafaxine) 150 mg (Wyeth Canada) et ont été achetées au Canada.

³ Représenté sous forme de médian (étendue) seulement.

⁴ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Étude de la Fed

Une étude de bioéquivalence, croisée, randomisée, équilibrée, à deux périodes, deux traitements, deux séquences et à dose unique, effectuée à l'insu, comparant les comprimés TARO-VENLAFAXINE XR, capsules à libération prolongée de 150 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et Effexor® XR capsules à libération prolongée de 150 mg (Wyeth Canada) – menée auprès des 28 sujets hommes, adultes en santé dans des conditions non à jeune.

Les données sur les 20 sujets qui ont terminé les deux volets de l'étude sont présentées ci- dessous.

Tableau de résumé des données de biodisponibilité comparative

Venlafaxine (1x150 mg) Moyenne géométrique/ Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng-hr/mL)	2399,39/ 3293,86 (105,8)	2312,58/ 3214,19 (103,8)	103,75	97,87 – 110,00
ASC _{0-∞} (ng-hr/mL)	2482,58/ 3595,80 (119,9)	2150,77/ 2737,24 (87,7)	103,74	97,57 – 110,31
C _{max} (ng/mL)	142,03 / 153,23 (40,8)	140,05/ 152,82 (41,9)	101,41	96,60 – 106,46
T _{max} [^] (h)	6,00 (5,00 – 14,00)	6,00 (4,00 – 13,00)	-	-
T _{1/2} [~] (h)	9,86 (55,7)	8,61 (46,2)	-	-

¹ TARO-VENLAFAXINE XR (Chlorhydrate de venlafaxine) à libération prolongée 150 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

² EFFEXOR® XR (chlorhydrate de venlafaxine) 150 mg (Wyeth Canada) et ont été achetées au Canada.

³ Représenté sous forme de médian (étendue) seulement.

⁴ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Étude à l'état d'équilibre

Une étude de bioéquivalence, croisée, randomisée, équilibrée, à deux périodes, deux traitements, deux séquences et à dose unique, effectuée à l'insu, comparant les comprimés TARO-VENLAFAXINE XR 150 mg gélules à libération prolongée – fabriqués par Sun Pharma Canada Inc. – et les comprimés 150 mg de EFFEXOR XR® gélules à libération prolongée (contenant du chlorhydrate de venlafaxine 150 mg) – fabriqués par Wyeth Canada – administré sous forme de 1 capsule de 150 mg chaque jour du jour 1 au jour 5 a été réalisé chez 40 sujets humains adultes de sexe masculin, en bonne santé, à jeun.

Les données sur les 36 sujets qui ont terminé les deux volets de l'étude sont présentées ci-dessous.

Tableau de résumé des données de biodisponibilité comparative

Venlafaxine (1x150 mg) Moyenne géométrique/ Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-tau} (ng-hr/mL)	2716,04/ 2988,38 (43,8)	2556,79/ 2825,98 (44,6)	105,77	101,91- 109,77
[C _{max}] _{ss} (ng/mL)	185,43/ 196,39 (33,1)	170,96/ 181,83 (34,1)	108,22	104,44- 112,60
C _{min} (ng/mL)	54,93/ 65,47 (61,1)	53,36/ 63,71 (58,3)	101,79	96,28- 107,60
T _{max} [^] (h)	5,00 (5,00 – 9,00)	6,00 (5,00 – 10,00)	-	-
FL% [~] (%)	115,94 (26,7)	110,61 (25,6)	-	-

¹ TARO-VENLAFAXINE XR (Chlorhydrate de venlafaxine) à libération prolongée 150 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

² Effexor[®] XR (chlorhydrate de venlafaxine 150 mg (Wyeth Canada) et ont été achetées au Canada.

³ Représenté sous forme de médian (étendue) seulement.

⁴ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

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

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : La venlafaxine n'a démontré qu'une faible toxicité aiguë avec une DL₅₀ ≥ 405 mg/kg chez la souris et ≥ 336 mg/kg chez le rat; la DL₅₀ en administration i.v. chez la souris a été ≥ 48 mg/kg. Aucune lésion macroscopique due au médicament n'a été observée, et aucun examen microscopique n'a été effectué.

Carcinogénicité

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

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

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

Les cas de mortalité se sont généralement produits au cours de crises convulsives. Parmi les effets indésirables notés, on a observé une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire dans les groupes recevant 170 et 340 mg/kg, et une augmentation de l'incidence des anomalies observées à l'examen physique dans les groupes recevant 40 mg/kg ou plus. Étant donné l'effet des posologies élevées sur la mortalité, le poids corporel et la consommation alimentaire, on a considéré que la dose maximale tolérable pour l'administration chronique devait être inférieure à 170 mg/kg. L'étude de carcinogénicité chez le rat a été menée avec des posologies de 0, 10, 35 et 120 mg/kg pendant 2 ans. De même que chez la souris, aucune carcinogénicité n'a été constatée. Une augmentation de la mortalité a été observée dans le groupe recevant 120 mg/kg; cependant, aucune lésion clairement imputable au médicament n'a été associée à la mortalité. La mortalité associée aux plus faibles posologies était comparable aux données historiques (50-65 %).

Chez le chien : La venlafaxine a été administrée à des chiens à raison de 0, 2, 7 et 22 mg/kg pendant 6 mois, et à raison de 0, 4, 10 et 24 mg/kg pendant 12 mois. De même que chez les autres espèces, aucune lésion histologique imputable au médicament n'a été constatée. Au cours de l'étude de 6 mois, une légère diminution du rythme cardiaque est apparue chez 2 chiens recevant 22 mg/kg (durant les semaines 6, 12, 18 et 25 chez l'un, et la semaine 25 chez l'autre). Alors que les paramètres cardiovasculaires sont modifiés avec d'autres antidépresseurs, les tricycliques causant notamment des altérations de l'ECG sous forme de modifications de l'onde T (inversée ou bifide), d'un allongement du temps de conduction et d'une tachycardie sinusale, ces effets n'ont pas été observés après l'administration de la venlafaxine. Au cours des études de 6 mois et de 1 an, la tension artérielle et l'ECG

ont été vérifiés régulièrement chez tous les chiens, après que des anomalies de l'ECG aient été observées chez certains chiens. Une légère diminution du gain pondéral a été observée dans le groupe à posologie élevée au cours des 2 études. Une mydriase, effet pharmacologique, est survenue à toutes les posologies. D'autres effets mineurs imputables au médicament ne se sont généralement manifestés qu'avec la posologie la plus élevée.

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

Génotoxicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

Dans le cadre de cet essai, l'administration de l'ODV sous forme de succinate sodique à des rats et des

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. Effexor® XR (capsules à libération prolongée, 37,5 mg, 75 mg et 150 mg), contrôle de soumission 276199, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (31 OCT 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTARO-VENLAFAXINE XR

Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-VENLAFAXINE XR** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TARO-VENLAFAXINE XR** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par TARO-VENLAFAXINE XR ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir pire au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de symptômes tels agitation, hostilité, anxiété ou impulsivité.
- Durant votre traitement par TARO-VENLAFAXINE XR, il est important que vous parliez régulièrement avec votre professionnel de la santé de ce que vous ressentez. Il surveillera étroitement votre état afin de repérer tout signe d'apparition ou d'aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux pendant votre traitement par TARO-VENLAFAXINE XR.
- Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous souffrez de dépression, et de lui faire lire les présents renseignements. Vous pouvez lui demander de vous avertir s'il remarque :
 - que vos symptômes s'aggravent, ou
 - s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si vous remarquez des changements dans votre comportement, avisez immédiatement votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre TARO-VENLAFAXINE XR; il faut lui laisser le temps d'agir.

Automutilation ou suicide :

- La prise d'antidépresseurs, dont TARO-VENLAFAXINE XR, peut accroître le risque d'idées ou de comportements suicidaires.
- Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital sur-lechamp. L'observation étroite de votre état par un professionnel de la santé est nécessaire dans ce cas.

Pourquoi utilise-t-on TARO-VENLAFAXINE XR?

TARO-VENLAFAXINE XR est utilisé chez l'adulte afin de soulager les symptômes des affections suivantes :

- Major depressive disorder (feeling sad, a change in appetite or weight, difficulty concentrating or sleeping, feeling tired, headaches, unexplained aches and pain)
- Generalized anxiety disorder (anxiety or nervousness)
- Social anxiety disorder, also known as social phobia (avoidance and/or fear of social situations)
- Panic disorder (repeated, unexpected panic attacks)

Comment TARO-VENLAFAXINE XR agit-il?

Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline » (IRSN). Venlafaxine hydrochloride capsules à libération prolongée agirait en augmentant les concentrations de deux substances présentes naturellement dans le cerveau : la sérotonine et la noradrénaline. Il aide ainsi 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 TARO-VENLAFAXINE XR?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de venlafaxine

Ingrédients non médicinaux: éthylcellulose, gélatin, hypromellose, cellulose microcristalline, povidone, hydroxyde de potassium, propylène glycol, talc purifié, gomme-laque, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lauryl sulfate de sodium, triacétine, dioxyde de titane. Jaune D & C N° 10*, bleu FD&C n° 1*, rouge FD&C N° 40*, oxyde de fer jaune**

* Concentration de 37,5 mg

** Concentration de 150 mg

TARO-VENLAFAXINE XR se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes:

Capsules à libération prolongée; 37.5 mg, 75 mg and 150 mg venlafaxine (sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)

N'utilisez pas TARO-VENLAFAXINE XR dans les cas suivants:

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de venlafaxine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'TARO-VENLAFAXINE XR.
- si vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), comme le sulfate de phénelzine ou le moclobémide.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-VENLAFAXINE XR, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.;
- si vous avez ou avez déjà eu l'un des troubles suivants :
 - problèmes de foie;
 - problèmes de reins;
 - crises convulsives;

- agressivité;
- problèmes cardiaques;
- si vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté un allongement de l'intervalle QT ou QTc (une anomalie de l'activité électrique du cœur);
- si vous ou un membre de votre famille souffrez de trouble bipolaire;
- si vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou si on vous a déjà dit que vous aviez un nombre insuffisant de plaquettes;
- si vous souffrez d'hypertension artérielle;
- si vous prenez des médicaments, en particulier :
 - d'autres médicaments servant à traiter la dépression;
 - des médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques;
 - des opioïdes (y compris ceux qui sont utilisés pour traiter la douleur ou la dépendance aux drogues ou aux médicaments);
 - des médicaments pour perdre du poids;
 - des somnifères;
 - des médicaments contre l'anxiété; ou
 - des médicaments utilisés pour maîtriser la tension artérielle;
- si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez votre enfant;
- si vous consommez de l'alcool ou des drogues;
- si vous avez eu une fracture récemment, si vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose.

Autres mises en garde

Durant votre traitement par TARO-VENLAFAXINE XR, il est important que vous communiquiez toujours à votre professionnel de la santé ce que vous ressentez.

Ne cessez PAS de prendre TARO-VENLAFAXINE XR sans d'abord consulter votre professionnel de la santé, car vous pourriez éprouver des effets indésirables tels que maux de tête, insomnie, engourdissements, picotements, sensation de brûlure, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, étourdissements, agitation et faiblesse.

Activation d'une manie : Certains patients atteints de trouble bipolaire (aussi appelé « maniaque-dépression ») peuvent connaître une phase maniaque au début de leur traitement par TARO-VENLAFAXINE XR. Informez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes de manie, comme une activité physique excessive, une hyperactivité du comportement et des pensées, un niveau d'énergie accru, de la difficulté à dormir, de la fuite des idées, des comportements imprudents, un sentiment de bonheur exagéré, de l'irritabilité ou le fait de parler plus ou plus vite qu'à l'habitude.

Effets sur la fonction sexuelle : La prise de médicaments comme TARO-VENLAFAXINE XR peut occasionner des symptômes de troubles sexuels. Dans certains cas, ces symptômes ont persisté

après l'arrêt du traitement par TARO-VENLAFAXINE XR. Si vous présentez des symptômes tels qu'une baisse du désir, de la performance et de la satisfaction sur le plan sexuel, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, ne prenez TARO-VENLAFAXINE XR que si votre médecin et vous avez discuté des risques et décidé que le médicament vous convenait. Si vous prenez TARO-VENLAFAXINE XR vers la fin de votre grossesse, vous pourriez être exposée à un risque accru de saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par TARO-VENLAFAXINE XR, avertissez immédiatement votre médecin.

Effets sur les nouveau-nés : Certains nouveau-nés dont la mère avait pris TARO-VENLAFAXINE XR pendant la grossesse ont dû être hospitalisés et recevoir une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Soyez prêt à obtenir des soins médicaux si vous observez ce qui suit chez votre bébé :

- problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires;
- rigidité musculaire ou manque de tonus musculaire (donnant l'allure d'une poupée de chiffon);
- crises convulsives;
- tremblements;
- pleurs constants.

Intoxication à la sérotonine (ou syndrome sérotoninergique) : TARO-VENLAFAXINE peut causer une intoxication à la sérotonine. Cette affection rare mais potentiellement mortelle peut causer des changements marqués dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'intoxication à la sérotonine est plus probable si vous prenez TARO-VENLAFAXINE XR avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- raideur ou secousses musculaires, réflexes exagérés, manque de coordination;
- rythme cardiaque rapide, fluctuation de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps que vous ne savez pas dans quelle mesure TARO-VENLAFAXINE XR peut affecter vos capacités.

Suivi et examens : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer certains tests, y compris des analyses sanguines, avant que vous commenciez le traitement par TARO-VENLAFAXINE XR et de façon régulière pendant votre traitement. Ces analyses servent à surveiller :

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

Glaucome à angle fermé

TARO-VENLAFAXINE XR peut entraîner l'apparition d'un glaucome à angle fermé. Un examen des yeux avant de commencer à prendre TARO-VENLAFAXINE XR pourrait vous aider à établir si vous risquez de souffrir de glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si vous

éprouvez :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

Ne prenez pas TARO-VENLAFAXINE XR si vous prenez ou avez pris récemment, au cours des 14 derniers jours :

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

Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec TARO-VENLAFAXINE XR :

- un autre antidépresseur, comme d'autres IRSN, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou certains tricycliques;
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, tels que les amphétamines, les opioïdes, le lithium, le linézolide, la sibutramine, le tryptophane ou les triptans utilisés pour traiter les migraines;
- des médicaments pour traiter la douleur : fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine;
- des médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- des médicaments pour traiter la dépression bipolaire, comme le lithium;
- des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle, comme le métoprolol;
- des médicaments pour traiter les brûlures et les ulcères d'estomac, comme la cimétidine;
- des médicaments appelés « triptans », utilisés pour traiter les migraines : almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan;
- des médicaments qui influencent la façon dont votre cœur bat : quinidine, procainamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone;
- des médicaments utilisés pour traiter la psychose (antipsychotiques) : chlorpromazine, pimozone, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone, clozapine;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes ou fongiques : érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, kétoconazole, fluconazole, voriconazole;
- des médicaments contre la malaria, comme la quinine et la chloroquine;
- des médicaments contre les nausées et les vomissements : dompéridone, dolasétron, ondansétron;
- des médicaments utilisés pour traiter le cancer : vandétanib, sunitinib, nilotinib,

- lapatinib, vorinostat;
- des médicaments contre l'asthme, comme le salmétérol ou le formotérol;
- des 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 forte dose (utilisés pour réduire l'inflammation);
- des médicaments susceptibles d'influencer la coagulation du sang, comme la warfarine, l'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- des médicaments à base de plantes médicinales comme le millepertuis;
- l'alcool, dont la consommation est déconseillée pendant un traitement par TARO-VENLAFAXINE XR.

Comment TARO-VENLAFAXINE XR s'administre-t-il?

- Il est très important que vous preniez TARO-VENLAFAXINE XR en suivant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé.
- Ne modifiez pas votre dose sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous dira quand cesser de prendre TARO-VENLAFAXINE XR. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger, pour éviter les symptômes de sevrage.
- Continuez à prendre TARO-VENLAFAXINE XR même si vous n'avez pas l'impression que votre état s'améliore, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament commence à agir.
- Les capsules TARO-VENLAFAXINE XR se prennent avec de la nourriture, le matin ou le soir.
- Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau. Il ne faut ni les ouvrir, ni les croquer, ni les mâcher, ni les mettre dans de l'eau.

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

Dose habituelle

Trouble dépressif majeur : La dose habituelle est de 75 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait décider de commencer votre traitement par une dose plus faible de 37,5 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 par jour.

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 par jour.

Anxiété sociale : La dose habituelle est de 75 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait décider de commencer votre traitement par une dose plus faible de 37,5 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 par jour.

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 par jour.

Si vous avez des problèmes au foie ou aux reins, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d' TARO-VENLAFAXINE XR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une capsule de ce médicament, vous n'avez pas à compenser votre oubli en en prenant deux plus tard. Sautez la dose oubliée et prenez tout simplement la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-VENLAFAXINE XR?

Lorsque vous prenez ou recevez TARO-VENLAFAXINE XR, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires d'TARO-VENLAFAXINE XR:

- maux de tête
- nausées
- sécheresse de la bouche
- constipation
- perte d'appétit
- vomissements
- somnolence
- étourdissements
- insomnie
- faiblesse
- transpiration
- nervosité
- troubles de la vue
- rêves anormaux
- 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 ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Augmentation de la tension artérielle : maux de tête, battements de cœur plus forts et peut-être plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue excessive, vision floue. L'augmentation de la tension artérielle peut parfois être assez grave pour nécessiter des soins médicaux d'urgence.		✓	
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides) : étourdissements, vertiges, essoufflement, battements de cœur rapides		✓	
PEU FRÉQUENT			
Acathisie (trouble du mouvement) : se sentir nerveux ou incapable de rester tranquille		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Saignement gastro-intestinal (saignement dans l'estomac ou les intestins) : selles noires ou goudronneuses, présence de sang dans les selles ou les vomissures			✓
Hallucinations (le fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas réels)		✓	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles, convulsions, coma		✓	
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 : le fait de songer à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, ou de le faire		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes sexuels : écoulement mammaire laiteux chez la femme, anomalies de l'éjaculation ou impuissance chez l'homme, baisse du désir, de la performance et de la satisfaction sur le plan sexuel		✓	
RARE			
Glaucome à angle fermé : vision floue, halo autour des sources lumineuses, douleur et rougeur aux yeux, nausées et vomissements, maux de tête intenses			✓
Troubles du rythme cardiaque : étourdissements, accélération du rythme cardiaque, palpitations, évanouissement ou crises convulsives			✓
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, 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 convulsives : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Intoxication à la sérotonine : altérations de l'état mental, p. ex. agitation, hallucinations, confusion ou autre; problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés ou secousses musculaires (réflexes hyperactifs); nervosité, tremblements, frissons, palpitations ou battements de cœur rapides, tension artérielle élevée ou faible, transpiration ou fièvre, nausées, vomissements ou diarrhée, rigidité musculaire, tremblements, perte du contrôle des muscles			✓
Symptômes liés à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose : perte d'appétit, perte de poids, anxiété, nervosité, agressivité, confusion, convulsions, troubles de la coordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, fatigue, maux de tête, sautes d'humeur, nausées, cauchemars, sensation de fourmillements sur la peau, perturbation du sommeil, transpiration, bourdonnements d'oreilles, vomissements	✓		
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) : urine concentrée (de couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion, convulsions			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<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 le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

Pour en savoir plus sur TARO-VENLAFAXINE XR:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant, www.pfizer.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-866-840-1340.

Le présent feuillet a été rédigé par Sun Pharma Canada Inc.,
Brampton, ON
L6T 1C1

Dernière révision : 23 novembre 2023

Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.