

EFEXOR® XL 150mg

Venlafaxine

Gélules à libération prolongée, B/28

Date : 08/2022, V0.13

Pays de référence : Royaume Uni

Tunisie

MENTIONS LEGALES LONGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efexor XL 150 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, quantité équivalente à 150 mg de venlafaxine base libre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Gélules orange foncé opaques portant les inscriptions « W » et « 150 » imprimées en blanc, gélule en gélatine dure, taille 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble d'anxiété généralisée.

Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale).

Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Troubles dépressifs majeurs

La dose initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg une fois par jour. Les patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg/jour peuvent répondre positivement à une augmentation des doses allant jusqu'à 375 mg/jour au maximum. L'augmentation des doses doit être effectuée en respectant un intervalle minimum de 2 semaines. Si nécessaire d'un point de vue clinique, du fait de la sévérité des symptômes, l'augmentation des doses peut se faire à des intervalles plus rapprochés, de 4 jours au minimum.

Du fait des risques d'effets indésirables liés à la dose, les augmentations de dose ne doivent se faire qu'à la suite d'une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La dose efficace la plus faible possible doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pendant une durée suffisante, généralement plusieurs mois ou plus. Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation régulière au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également s'avérer approprié pour la prévention des rechutes d'épisodes dépressifs majeurs. Dans la plupart des cas, la dose recommandée pour la prévention des rechutes d'épisodes dépressifs majeurs est identique à celle utilisée pour l'épisode actuel.

L'administration de médicaments antidépresseurs doit se poursuivre pendant au moins six mois à partir de la rémission.

Trouble anxieux généralisé

La dose initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg une fois par jour. Les patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg/jour peuvent répondre positivement à une augmentation des doses allant jusqu'à 225 mg/jour au maximum. L'augmentation des doses doit être effectuée en respectant un intervalle minimum de 2 semaines.

Du fait des risques d'effets indésirables liés à la dose, les augmentations de dose ne doivent se faire qu'à la suite d'une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La dose efficace la plus faible possible doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pendant une durée suffisante, généralement plusieurs mois ou plus. Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation régulière au cas par cas.

Trouble d'anxiété sociale

La dose recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg une fois par jour. Il n'existe aucune preuve selon laquelle des doses supérieures confèrent une quelconque efficacité supplémentaire.

Cependant, chez certains patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg/jour, des augmentations allant jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour peuvent être envisagées. L'augmentation des doses doit être effectuée en respectant un intervalle minimum de 2 semaines.

Du fait des risques d'effets indésirables liés à la dose, les augmentations de dose ne doivent se faire qu'à la suite d'une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La dose efficace la plus faible possible doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pendant une durée suffisante, généralement plusieurs mois ou plus. Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation régulière au cas par cas.

Trouble panique

L'administration d'une dose de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours est recommandée. La dose doit être augmentée à 75 mg/jour par la suite. Les patients ne répondant pas à la dose de 75 mg/jour peuvent répondre positivement à une augmentation

des doses allant jusqu'à 225 mg/jour au maximum. L'augmentation des doses doit être effectuée en respectant un intervalle minimum de 2 semaines.

Du fait des risques d'effets indésirables liés à la dose, les augmentations de dose ne doivent se faire qu'à la suite d'une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La dose efficace la plus faible possible doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pendant une durée suffisante, généralement plusieurs mois ou plus. Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation régulière au cas par cas.

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire en fonction du seul âge des patients. Cependant, une attention particulière doit être accordée dans le cas du traitement des personnes âgées (par ex. du fait de la possibilité d'insuffisance rénale, des modifications potentielles de la sensibilité et de l'affinité aux neurotransmetteurs observées avec le vieillissement). La dose efficace la plus faible possible doit toujours être utilisée et les patients doivent être surveillés avec soin lorsqu'une augmentation de dose s'avère nécessaire.

Population pédiatrique

La venlafaxine n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent.

Des études cliniques contrôlées menées chez des enfants et des adolescents souffrant de troubles dépressifs majeurs n'ont pas démontré l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'efficacité et l'innocuité de la venlafaxine pour d'autres indications chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisants hépatiques

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une réduction de la dose de 50 % est généralement à envisager. Cependant, du fait de la variabilité inter-individuelle de la clairance, il peut être souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.

Peu de données sont disponibles chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. La prudence est de mise, et une réduction de la dose de plus de 50 % est à envisager. Le bénéfice potentiel doit être comparé aux risques présents lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisants rénaux

Bien qu'aucune modification de la dose ne soit nécessaire chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est compris entre 30-70 ml/min, la prudence est de mise. Chez les patients nécessitant une hémodialyse et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), la dose doit être réduite de 50 %. En raison de la variabilité inter-individuelle de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement par venlafaxine

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par venlafaxine, la dose doit être progressivement diminuée sur une période d'au moins une à deux semaines, de manière à réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Toutefois, la durée de la diminution progressive et l'importance de la réduction de la dose peuvent dépendre de la dose, de la durée du traitement et de chaque patient. Chez certains patients, l'arrêt peut devoir se faire très progressivement sur des périodes de plusieurs mois, voire plus longtemps. Si des symptômes insupportables apparaissent après une réduction de la dose ou après l'arrêt du traitement, la reprise de la dose précédemment prescrite pourra être envisagée. Le médecin pourra ensuite continuer à diminuer la dose, mais de façon plus progressive.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un repas, environ à la même heure tous les jours. Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide, sans être divisées, écrasées, mâchées ni dissoutes.

Les patients traités par des comprimés à libération immédiate de venlafaxine peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, à un traitement par comprimés à libération immédiate de venlafaxine 37,5 mg deux fois par jour peut se substituer un traitement par gélules à libération prolongée de venlafaxine 75 mg une fois par jour. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

Les gélules à libération prolongée de venlafaxine contiennent des sphéroïdes, qui libèrent lentement la substance active dans le tube digestif. La partie insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être observée dans les selles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué du fait du risque de syndrome sérotoninergique accompagné de symptômes tels que l'agitation, les tremblements et l'hyperthermie. Le traitement par venlafaxine ne doit pas débuter pendant au moins 14 jours à compter de l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible.

Le traitement par venlafaxine doit être interrompu pendant au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation des risques d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (événements liés au suicide). Ces risques persistent jusqu'à obtention d'une rémission significative. Sachant qu'une amélioration ne sera peut-être pas observée lors des premières semaines du traitement (ou plus), il convient de surveiller étroitement les patients

jusqu'à ce qu'une telle amélioration soit observée. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter lors des premières étapes de la guérison.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la venlafaxine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation des risques d'événements liés au suicide. En outre, ces états peuvent apparaître en concomitance avec des troubles dépressifs majeurs. Les mêmes précautions prises lors du traitement des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs doivent être prises lors du traitement des patients souffrant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients chez lesquels ont été observés des événements liés au suicide ou chez lesquels sont observées des idées suicidaires à un degré significatif avant le début du traitement sont connus pour être plus exposés à des idées suicidaires ou à des tentatives de suicide, et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo portant sur les antidépresseurs et menés chez des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence un risque accru de comportement de type suicidaire chez les patients âgés de moins de 25 ans sous antidépresseurs, par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance rapprochée des patients, en particulier ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, surtout en début de traitement et à la suite des changements de doses. Les patients (et les personnes chargées des soins) doivent être vigilants quant au besoin de surveillance lié à toute aggravation clinique, tout comportement ou pensée suicidaire ainsi que tout changement de comportement, et recourir immédiatement à une assistance médicale si les symptômes se présentent.

Population pédiatrique

Efexor XL ne doit pas être utilisé dans le traitement des enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements liés au suicide (tentative de suicide et pensées suicidaires) et un comportement hostile (principalement un comportement agressif, d'opposition et colérique) ont été observés plus fréquemment lors des essais cliniques menés chez des enfants et adolescents traités par antidépresseurs, par rapport à ceux traités par placebo. Si la décision de traiter est prise malgré tout, le patient doit surveiller soigneusement l'apparition de symptômes suicidaires. En outre, les données de sécurité à long terme chez l'enfant et l'adolescent relatives à la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental sont incomplètes.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, le développement d'un syndrome sérotoninergique, pouvant engager le pronostic vital, peut survenir lors d'un traitement par venlafaxine, en particulier lors de l'usage concomitant d'autres agents susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique (notamment triptans, ISRS, IRSN, antidépresseurs tricycliques, amphétamines, lithium, sibutramine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], opioïdes [par exemple, buprénorphine], fentanyl et ses analogues, tramadol, dextrométhorphan, tapentadol, péthidine, méthadone et pentazocine), avec des médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine (tels que les IMAO comme le bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (tels que les compléments alimentaires à base de tryptophane) ou avec des antipsychotiques ou autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental (par ex., agitation, hallucinations, coma), des manifestations dysautonomiques (par ex.

tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex., nausées, vomissements et diarrhée). Le syndrome sérotoninergique, dans sa forme la plus sévère, peut ressembler au SMN, incluant une hyperthermie, une rigidité musculaire, des manifestations dysautonomiques avec possibilité de fluctuation rapide des signes vitaux et des modifications de l'état mental.

Si un traitement concomitant sous venlafaxine associée à d'autres agents pouvant affecter le système de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou des augmentations posologiques.

L'utilisation concomitante de venlafaxine avec des précurseurs de la sérotonine (tels que les compléments alimentaires à base de tryptophane) n'est pas recommandée.

Glaucome à angle fermé

Une mydriase peut survenir en association avec la prise de venlafaxine. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou les patients présentant un risque de glaucome à angle fermé (glaucome par fermeture de l'angle).

Tension artérielle

Des augmentations de la pression artérielle liées à la dose de venlafaxine ont fréquemment été rapportées. Certains cas d'augmentation grave de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été signalés depuis la commercialisation. Tous les patients doivent subir un dépistage de l'hypertension et les antécédents d'hypertension doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement. La pression artérielle doit être examinée régulièrement après instauration du traitement et après les augmentations posologiques. Les patients dont certaines pathologies sous-jacentes peuvent être aggravées par des augmentations de la pression artérielle, notamment les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, doivent faire l'objet de précautions particulières.

Rythme cardiaque

Des augmentations du rythme cardiaque peuvent survenir, en particulier sous hautes doses. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients dont les pathologies sous-jacentes pourraient être aggravées par une augmentation du rythme cardiaque.

Pathologie cardiaque et risque d'arythmie

La venlafaxine n'a pas été évaluée chez les patients ayant un antécédent récent d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. De ce fait, elle doit être utilisée avec précaution chez ces patients.

L'expérience post-AMM montre que des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsade de pointes (TdP), de tachycardie ventriculaire et d'arythmies cardiaques fatales ont été rapportés lors de l'utilisation de la venlafaxine, en particulier en cas de surdosage ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/TdP. Les risques encourus doivent être soupesés au regard des bénéfices attendus avant de prescrire la

venlafaxine chez des patients présentant un risque élevé d'arythmie cardiaque grave ou d'allongement de l'intervalle QTc (Voir rubrique 5.1).

Convulsions

Des convulsions peuvent survenir lors du traitement par venlafaxine. Comme avec tous les antidépresseurs, il convient d'instaurer le traitement par venlafaxine avec précaution chez les patients présentant des antécédents de convulsions, et de surveiller attentivement les patients concernés. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des crises convulsives.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH) peuvent survenir avec la venlafaxine. Ces cas ont principalement été signalés chez des patients hypovolémiques ou déshydratés. Les patients âgés, les patients sous diurétiques et les patients hypovolémiques sont davantage sujets à cet effet indésirable.

Saignement anormal

Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine peuvent altérer l'agrégation plaquettaire. Les hémorragies liées aux ISRS et aux IRSN peuvent aller des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies gastro-intestinales potentiellement mortelles. Les ISRS/IRSN, notamment la venlafaxine, sont susceptibles d'accroître le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8). Le risque d'hémorragie est potentiellement accru chez les patients sous venlafaxine. Comme avec d'autres médicaments inhibant la recapture de la sérotonine, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, notamment les patients sous anticoagulants et sous antiagrégants plaquettaires.

Cholestérolémie

Des niveaux accrus de cholestérol sérique ont été enregistrés chez 5,3 % des patients traités par venlafaxine et chez 0,0 % des patients traités par placebo sur une période d'au moins trois mois durant les essais cliniques contrôlés *versus* placebo. Des mesures de la cholestérolémie doivent être envisagées lors d'un traitement à long terme.

Co-administration avec des produits amaigrissants

L'innocuité et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association avec certaines substances amaigrissantes telles que la phentermine n'ont pas été établies. La co-administration de venlafaxine et de substances amaigrissantes n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour perdre du poids, seule ou en association avec d'autres produits.

Manie/hypomanie

Une manie/hypomanie peut survenir chez une faible proportion des patients souffrant de troubles de l'humeur recevant des antidépresseurs, notamment la venlafaxine. Comme tous les antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.

Comportement agressif

Un comportement agressif peut survenir chez certains patients recevant des antidépresseurs, notamment la venlafaxine. Cet effet a été signalé durant l'instauration du traitement, lors des changements posologiques et à l'arrêt du traitement.

Comme tous les antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'agressivité.

Arrêt du traitement

Il est bien connu que les antidépresseurs provoquent des effets de sevrage, et ces effets peuvent parfois être prolongés et sévères. Des suicides/idées suicidaires et un comportement agressif ont été observés chez des patients lors de modifications du schéma posologique de la venlafaxine, y compris lors de l'arrêt du traitement. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque la dose est réduite ou lors de l'arrêt du traitement (voir ci-dessus à la rubrique 4.4 - Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique, et Comportement agressif). Les symptômes de sevrage sont fréquents lors de l'arrêt du traitement, en particulier lors d'un arrêt brutal du traitement (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques, les événements indésirables observés à l'arrêt du traitement (au cours de la réduction progressive des doses ou après interruption du traitement) se sont produits chez environ 31 % des patients traités par venlafaxine et 17 % des patients sous placebo.

Le risque d'apparition de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, incluant la durée et la dose du traitement ainsi que le degré de diminution de la posologie. Des étourdissements, des troubles sensoriels (notamment paresthésie), des troubles du sommeil (notamment insomnie et rêves intenses), une agitation ou anxiété, des nausées et/ou vomissements, des tremblements, des céphalées, une atteinte visuelle et une hypertension sont les effets les plus fréquemment signalés. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés ; cependant, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se produisent généralement au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais ont également été rapportés chez certains patients ayant oublié de prendre une dose par inadvertance. En général, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent sous 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger chez certains patients (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la venlafaxine lors de l'arrêt du traitement, sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2). Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut prendre des mois, voire plus longtemps.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des IRSN ont été rapportés.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la venlafaxine a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible, et par un besoin de bouger souvent, accompagnés d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces effets sont susceptibles d'apparaître surtout durant les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, l'augmentation de la dose peut être préjudiciable.

Sécheresse buccale

Une sécheresse buccale a été rapportée chez environ 10 % des patients traités par venlafaxine. Ceci peut augmenter le risque de caries dentaires et il est nécessaire d'informer les patients sur l'importance de l'hygiène dentaire.

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par ISRS ou venlafaxine peut compromettre le contrôle glycémique. Le dosage d'insuline et/ou d'antidiabétique oral peut nécessiter un ajustement.

Interactions analyses biologiques-médicaments :

Les faux positifs aux tests de dépistage par immunodosage dans l'urine ont été signalés pour la phéncyclidine (PCP) et l'amphétamine chez des patients prenant de la venlafaxine. Ceci est dû au manque de spécificité de ces tests de dépistage. Des faux positifs pourront être attendus pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement à base de venlafaxine. Des tests de confirmation, par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse par exemple, permettent de distinguer la venlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

Teneur en sodium

Efexor XL 150 mg, gélule contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

IMAO irréversibles non sélectifs

La venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec des IMAO irréversibles non sélectifs. Le traitement par venlafaxine ne doit pas débuter pendant au moins 14 jours à compter de l'arrêt du traitement par IMAO irréversible non sélectif. Le traitement par venlafaxine doit être interrompu pendant au moins 7 jours avant le début d'un traitement par IMAO irréversible non sélectif (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A (moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de venlafaxine avec un IMAO réversible et sélectif tel que le moclobémide n'est pas recommandée. Suite au traitement par un inhibiteur de la MAO, une période de sevrage inférieure à 14 jours peut être établie avant

l'instauration du traitement par venlafaxine. Il est recommandé d'arrêter le traitement par venlafaxine au moins 7 jours avant le début du traitement par un IMAO réversible (voir rubrique 4.4).

IMAO réversible, non sélectif (linézolide)

L'antibiotique linézolide est un IMAO réversible faible et non sélectif et ne doit pas être administré aux patients sous venlafaxine (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez des patients ayant récemment arrêté un IMAO et débuté un traitement par venlafaxine, ou ayant récemment suivi un traitement sous venlafaxine, interrompu avant le début du traitement par IMAO. Ces effets incluaient tremblements, myoclonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffée congestive, étourdissements et hyperthermie présentant des caractéristiques similaires au syndrome malin des neuroleptiques, convulsions et décès.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, le développement d'un syndrome sérotoninergique, menaçant potentiellement le pronostic vital, peut se produire avec un traitement par venlafaxine, en particulier lors de l'usage concomitant d'autres agents susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique (notamment triptans, ISRS, IRSN, antidépresseurs tricycliques, amphétamines, lithium, sibutramine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], opioïdes [par exemple, buprénorphine, fentanyl et ses analogues, tramadol, dextrométhorphan, tapentadol, péthidine, méthadone et pentazocine]), avec des médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine (tels que les IMAO comme le bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (tels que les compléments alimentaires à base de tryptophane) ou avec des antipsychotiques ou autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si un traitement concomitant avec la venlafaxine et un ISRS, un IRSN ou un agoniste des récepteurs de la sérotonine (triptan) est cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller le patient de près, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation posologique. L'utilisation concomitante de la venlafaxine avec des précurseurs de la sérotonine (tels que les compléments alimentaires à base de tryptophane) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Substances agissant sur le SNC

Le risque lié à l'utilisation de la venlafaxine en association avec d'autres substances agissant sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque la venlafaxine est prise en association avec d'autres substances agissant sur le SNC.

Éthanol

Il a été démontré que la venlafaxine ne majorait pas l'altération des capacités intellectuelles et motrices induite par l'éthanol. Cependant, comme pour toute substance agissant sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.

Médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (par ex., TdP) est majoré en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc. L'administration concomitante de tels médicaments doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les classes médicamenteuses concernées sont les suivantes :

- antiarythmiques de classes IA et III (par ex., quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
- certains antipsychotiques (par ex., thioridazine)
- certains macrolides (par ex., érythromycine)
- certains antihistaminiques
- certaines quinolones antibiotiques (par ex., moxifloxacine)

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive et d'autres médicaments connus pour allonger significativement l'intervalle QT doivent être évités.

Effet d'autres médicaments sur la venlafaxine

Kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4)

Une étude pharmacocinétique menée avec le kétoconazole auprès de métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6 a indiqué une ASC supérieure de venlafaxine (70 % et 21 % chez les sujets métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6, respectivement) et de l'O-déméthylvenlafaxine (33 % et 23 % chez les sujets métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6, respectivement) suite à l'administration de kétoconazole. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine) et de venlafaxine peut accroître les concentrations de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine. La prudence est donc de mise si le traitement d'un patient comporte de manière concomitante un inhibiteur du CYP3A4 et la venlafaxine.

Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments

Lithium

Un syndrome sérotoninergique peut se produire lors de l'utilisation concomitante de venlafaxine et de lithium (voir Syndrome sérotoninergique).

Diazépam

La venlafaxine n'a aucun effet sur le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du diazépam ni de son métabolite actif, le déméthyl-diazépam. Le diazépam ne semble pas affecter le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ni de l'O-déméthylvenlafaxine. L'existence d'une interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines n'a pas été évaluée.

Imipramine

La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et de la 2-OH-imipramine. Une augmentation liée à la dose de l'ASC de la 2-OH-désipramine d'un facteur de 2,5 à 4,5 a été observée dans le cas de l'administration d'une dose quotidienne de 75 mg à 150 mg de venlafaxine. L'imipramine n'altère pas la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de

l'O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction est inconnue. La co-administration de venlafaxine et d'imipramine doit être réalisée avec prudence.

Halopéridol

Une étude pharmacocinétique menée avec l'halopéridol a indiqué une baisse de 42 % de la clairance orale totale, une augmentation de l'ASC de 70 %, une augmentation de la C_{max} de 88 %, mais aucune modification de la demi-vie de l'halopéridol. Ceci doit être pris en ligne de compte chez les patients traités par une association d'halopéridol et de venlafaxine. La signification clinique de cette interaction est inconnue.

Rispéridone

La venlafaxine a provoqué une augmentation de 50 % de l'ASC de la rispéridone, sans toutefois modifier de manière significative le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone). La signification clinique de cette interaction est inconnue.

Métoprolol

L'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires sains au cours d'une étude d'interaction pharmacocinétique pour ces deux médicaments a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40 % sans modifier les concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l' α -hydroxymétoprolol. La pertinence clinique de ces résultats chez les patients souffrant d'hypertension est inconnue. Le métoprolol n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine. La co-administration de venlafaxine et de métoprolol doit être réalisée avec prudence.

Indinavir

Une étude pharmacocinétique avec l'indinavir a montré une baisse de 28 % de l'ASC et une baisse de 36 % de C_{max} pour l'indinavir. L'indinavir n'altère pas la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de l'O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction est inconnue.

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un inhibiteur relativement faible du CYP2D6. La venlafaxine n'a pas inhibé les CYP3A4 (alprazolam et carbamazépine), CYP1A2 (caféine) et CYP2C9 (tolbutamide) ni le CYP2C19 (diazépam) *in vivo*.

Contraceptifs oraux

Après la mise sur le marché, des cas de grossesses non planifiées ont été signalés chez des sujets prenant des contraceptifs oraux tout en étant sous venlafaxine. Il n'existe aucune preuve manifeste que ces grossesses étaient le résultat d'une interaction médicamenteuse avec la venlafaxine. Aucune étude d'interaction avec des contraceptifs hormonaux n'a été effectuée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la venlafaxine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu. La venlafaxine ne doit être administrée à des femmes enceintes que si les avantages prévus l'emportent sur les risques potentiels.

Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS/IRSN), des symptômes de sevrage peuvent être observés chez les nouveau-nés en cas d'utilisation de la venlafaxine jusqu'à la naissance ou jusqu'à une courte période avant la naissance. Certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine tardivement au cours du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une alimentation par sonde, une assistance respiratoire ou une hospitalisation prolongée. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement.

Des données d'observation indiquent un risque accru (inférieur au double) d'hémorragie du post-partum après une exposition aux ISRS/IRSN au cours du mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, peut accroître le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait évalué l'association entre l'HPPN et un traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine compte tenu du mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Les symptômes suivants peuvent être observés chez les nouveau-nés dont la mère a utilisé un ISRS/IRSN en fin de grossesse : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants et difficultés à téter ou à dormir. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques, soit à des symptômes d'exposition. Dans la majorité des cas, ces complications sont observées immédiatement ou dans les 24 h suivant l'accouchement.

Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Après commercialisation du produit, des cas de bébés allaités chez lesquels se sont manifestés des symptômes de pleurs, d'irritabilité et de troubles du sommeil ont été rapportés. Des symptômes correspondant à l'interruption du traitement par venlafaxine ont également été rapportés après l'arrêt de l'allaitement. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, la décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Efexor XL doit être prise en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du traitement avec Efexor XL pour la mère.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée à l'occasion d'une étude au cours de laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à l'O-déméthylvenlafaxine. La pertinence de ces résultats pour l'Homme est inconnue (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tout médicament psychotrope peut altérer le jugement, la réflexion ou les aptitudes psychomotrices. Par conséquent, tout patient recevant de la venlafaxine doit être mis en garde quant à son aptitude à conduire ou à utiliser des machines dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables rapportés comme très fréquents lors des essais cliniques ($> 1/10$) sont nausées, sécheresse buccale, céphalées et sudation (notamment sueurs nocturnes).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes, par fréquence et par ordre décroissant de gravité au sein de chaque fréquence.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose*, Anémie aplasique*, Pancytopenie*, Neutropénie*	Thrombocytopénie*	
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes				Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée*	Augmentation de la prolactine sanguine*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		Hyponatrémie*		
Affections psychiatriques	Insomnie	État confusional*, Dépersonnalisation*, Rêves anormaux, Nervosité, Diminution de la libido, Agitation*, Anorgasme	Manie, Hypomanie, Hallucination, Déréalisation, Orgasme anormal, Bruxisme*, Apathie,	Délire*		Idées et comportement suicidaires ^a , Comportement agressif ^b

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées* ^c , Vertiges, Sédation	Akathisie*, Tremblement, Paresthésie, Dysgueusie	Syncope, Myoclonie, Troubles de l'équilibre*, Coordination anormale*, Dyskinésie*	Syndrôme malin des neuropathiques (SMN)*, Syndrôme sérotoninergique*, Convulsions, Dystonie*	Dyskinésie tardive*	
Affections oculaires		Atteinte visuelle, Troubles de l'accommodation, notamment vision trouble, Mydriase		Glaucome à angle fermé*		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes*				Vertige

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques		Tachycardie, Palpitations*		Torsade de pointes*, Tachycardie ventriculaire*, Fibrillation ventriculaire, Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*		Cardiomyopathie de stress (cardiomyopathie de Takotsubo)*
Affections vasculaires		Hypertension, Bouffées de chaleur	Hypotension orthostatique, Hypotension*			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, Bâillements		Maladie pulmonaire interstitielle*, Éosinophilie pulmonaire*		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Bouche sèche, Constipation	Diarrhée*, Vomissements	Hémorragie gastro-intestinale*	Pancréatite*		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires			Exploration fonctionnelle hépatique anormale*	Hépatite*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose* (notamment sueurs nocturnes)*	Rash, prurit*	Urticaire*, Alopecie*, Ecchymose, Œdème de Quincke*, Réaction de photosensibilité	Syndrôme de Steven Johnson*, Syndrôme de Lyell*, Érythème polymorphe*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Hypertonie		Rhabdomyolyse*		
Affections du rein et des voies urinaires		Hésitation urinaire, Rétention urinaire, Pollakiurie*	Incontinence urinaire			
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie*, Métorragie*, Dysérection, Trouble de l'éjaculation,				Hémorragie du post-partum *d†

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, Asthénie, Frissons*			Hémorragie des muqueuses*	
Investigations		Perte de poids, Prise de poids, Augmentation du taux de cholestérol sanguin			Allongement du temps de saignement*	

*El identifié post-commercialisation

a Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par venlafaxine ou peu de temps après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

b Voir rubrique 4.4.

c Dans les études cliniques poolées, l'incidence globale des céphalées sous venlafaxine et placebo sont similaires.

d[†] Cet événement a été signalé pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par venlafaxine (en particulier un arrêt brutal) entraîne fréquemment des symptômes de sevrage. Étourdissements, troubles sensoriels (notamment paresthésie), troubles du sommeil (notamment insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertige, céphalées, syndrome grippal, atteinte visuelle et hypertension sont les effets les plus fréquemment rapportés. Généralement, ces événements sont de gravité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, mais peuvent être graves et/ou prolongés chez certains patients. Il est donc conseillé d'arrêter le traitement par venlafaxine graduellement lorsque celui-ci n'est plus nécessaire, par diminution progressive de la dose. Cependant, chez certains patients, une agressivité sévère et des idées suicidaires sont apparues lorsque la dose a été réduite ou lors de l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo) chez les enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) est similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez l'adulte, une diminution de l'appétit, une pression artérielle accrue et une augmentation de la cholestérolémie ont été observés (voir rubrique 4.4).

Lors des essais cliniques pédiatriques, l'effet indésirable « pensées suicidaires » a été observé. Une hostilité, ainsi qu'une auto-agression se produisant en particulier dans des cas de trouble dépressif majeur, ont été observées.

Les effets indésirables suivants ont été observés en particulier chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du Médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Lors de l'expérience post-commercialisation, un surdosage de venlafaxine a été rapporté principalement en association avec de l'alcool et/ou d'autres médicaments. Les événements les plus fréquemment signalés en relation avec le surdosage incluent la tachycardie, les altérations du niveau de conscience (allant de la somnolence au coma), la mydriase, les convulsions et les vomissements. Des cas de modification de l'électrocardiogramme (par ex., allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS [voir rubrique 5.1]), de tachycardie ventriculaire, de bradycardie, d'hypotension, de vertiges et de décès ont également été signalés.

Des études rétrospectives publiées signalent que le surdosage de venlafaxine peut être associé à un risque de décès supérieur à celui des antidépresseurs de type ISRS et inférieur à celui des antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont démontré que les patients traités par venlafaxine présentaient davantage de facteurs de risque de suicide que les patients traités par ISRS. Il n'est pas évident de dire quelle part du risque accru d'issue fatale est attribuable à la toxicité du surdosage de venlafaxine, et quelle part est attribuable à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine. La venlafaxine doit être prescrite à la quantité la plus faible possible, et une bonne prise en charge du patient est nécessaire afin de réduire le risque de surdosage.

Traitement recommandé

Il est recommandé d'employer des mesures générales de soutien et des mesures symptomatiques. Le rythme cardiaque et les signes vitaux doivent être surveillés. Il n'est pas recommandé de provoquer le vomissement en cas de risque d'aspiration. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est réalisé rapidement après l'ingestion ou chez des patients symptomatiques. L'administration de charbon actif peut également limiter l'absorption de la substance active. Une diurèse forcée, une dialyse, une perfusion sanguine ou une exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à la venlafaxine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, Code ATC : NO6A X16.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'antidépresseur venlafaxine chez l'humain est associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Des études précliniques ont montré que la venlafaxine et son métabolite majeur, l'O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine. La venlafaxine inhibe également faiblement la capture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent la réactivité β -adrénergique consécutive à une administration en dose unique ou chronique. La venlafaxine et l'ODV sont très similaires sur le plan de leur action globale sur la recapture des neurotransmetteurs et de leur liaison aux récepteurs.

La venlafaxine n'a virtuellement pas d'affinité avec les récepteurs muscariniques, cholinergiques, H_1 -histaminergiques ou α_1 -adrénergiques du cerveau de rats *in vitro*. L'activité pharmacologique de ces récepteurs peut être associée à divers effets indésirables observés avec d'autres médicaments antidépresseurs, tels que des effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires.

La venlafaxine ne possède pas d'activité inhibitrice de la monoamine oxydase (MAO).

Les études *in vitro* ont révélé que la venlafaxine n'a virtuellement pas d'affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou à la benzodiazépine.

Efficacité et innocuité sécurité cliniques

Troubles dépressifs majeurs

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate en tant que traitement des épisodes dépressifs majeurs a été prouvée lors de cinq essais à court terme randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, d'une durée allant de 4 à 6 semaines, pour des doses allant jusqu'à 375 mg/jour. L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée en tant que traitement des épisodes dépressifs majeurs a été prouvée lors de deux essais à court terme, contrôlés *versus* placebo, d'une durée de 8 et 12 semaines, incluant des doses allant de 75 à 225 mg/jour.

Dans un essai à long terme, des patients adultes ambulatoires ayant réagi à un essai ouvert de 8 semaines sous venlafaxine à libération prolongée (75, 150, ou 225 mg) ont été randomisés pour poursuivre leur dose de venlafaxine à libération prolongée ou de placebo, pendant une période allant jusqu'à 26 semaines d'observation d'une éventuelle rechute.

Lors d'une seconde étude à long terme, l'efficacité de la venlafaxine en prévention d'épisodes dépressifs récurrents sur une période de 12 mois fut établie au cours d'un essai clinique en double aveugle contrôlé *versus* placebo mené chez des patients adultes ambulatoires souffrant

d'épisodes dépressifs majeurs récurrents, ayant réagi au traitement par venlafaxine (100 à 200 mg/jour, deux fois par jour) lors du dernier épisode de dépression.

Trouble anxieux généralisé

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) a été établie dans deux études contrôlées *versus* placebo de 8 semaines à dose fixe (75 à 225 mg/jour), dans une étude contrôlée *versus* placebo de 6 mois à dose fixe (75 à 225 mg/jour) et dans une étude contrôlée *versus* placebo de 6 mois à dose variable (37,5, 75 et 150 mg/jour), chez des patients adultes ambulatoires.

Bien qu'il y ait eu également des preuves de supériorité de la dose de 37,5 mg/jour par rapport au placebo, cette dose n'a pas démontré une efficacité aussi régulière que les doses plus fortes.

Trouble d'anxiété sociale

L'efficacité des gélules de venlafaxine à libération prolongée pour le traitement des troubles d'anxiété sociale a été établie au cours de quatre études en double aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, multicentriques, contrôlées *versus* placebo, à dose variable et d'une étude en double aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 6 mois, contrôlée *versus* placebo, à dose fixe/variable, menée auprès de patients adultes ambulatoires. Les patients ont reçu des doses variant de 75 à 225 mg/jour. Aucune preuve d'une efficacité supérieure chez le groupe traité avec 150 à 225 mg/jour par rapport au groupe traité avec 75 mg/jour n'a été observée au cours de l'étude de 6 mois.

Trouble panique

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine pour le traitement du trouble panique a été établie au cours de deux études en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, multicentriques, contrôlées *versus* placebo, menées auprès de patients adultes ambulatoires souffrant de trouble panique, avec ou sans agoraphobie. La dose initiale administrée dans les études portant sur le trouble panique a été de 37,5 mg/jour pendant 7 jours. Les patients ont alors reçu des doses fixes de 75 ou 150 mg/jour dans l'une des études et de 75 ou 225 mg/jour dans l'autre étude.

L'efficacité a également été établie dans une étude à long-terme en double insu, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et la prévention des rechutes à long terme chez des patients adultes ambulatoires qui avaient répondu à un traitement en ouvert. Les patients ont continué de recevoir la même dose de venlafaxine à libération prolongée que celle reçue à la fin de la phase en ouvert (75, 150 ou 225 mg).

Electrophysiologie cardiaque

Dans une étude rigoureuse consacrée à l'intervalle QTc menée chez des sujets sains, la venlafaxine n'a pas prolongé l'intervalle QT de façon cliniquement significative par la prise d'une dose supra-thérapeutique de 450 mg/jour (administrée en 225 mg deux fois par jour).

Cependant, des cas de prolongation de l'intervalle QTc/TdP et d'arythmie ventriculaire ont été rapportés après la commercialisation, en particulier en cas de surdosage ou chez les patients

ayant d'autres facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QTc/TdP (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La venlafaxine est largement métabolisée, principalement en son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les moyennes \pm ET des demi-vies plasmatiques de la venlafaxine et de l'ODV sont de 5 ± 2 heures et 11 ± 2 heures, respectivement. Les concentrations à l'état d'équilibre de venlafaxine et d'ODV sont atteintes sous 3 jours de traitement multi-dose par voie orale. La venlafaxine et l'ODV montrent une cinétique linéaire sur la plage de doses comprise entre 75 mg et 450 mg/jour.

Absorption

Au moins 92 % de la venlafaxine est absorbée suite à la prise de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. La biodisponibilité absolue est de 40 % à 45 % du fait du métabolisme pré-systémique. Après l'administration de venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes à 2 et 3 heures, respectivement. Suite à l'administration de gélules à libération prolongée, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes à 5,5 et 9 heures, respectivement. Lorsque des doses quotidiennes égales de venlafaxine sont administrées soit sous forme de comprimé à libération immédiate, soit sous forme de gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée entraîne un taux d'absorption plus lent, mais la quantité absorbée est la même que dans le cas du comprimé à libération immédiate. L'alimentation n'altère pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

Distribution

La venlafaxine et l'ODV aux concentrations thérapeutiques sont faiblement liées aux protéines du plasma humain (27 % et 30 %, respectivement). Le volume de distribution de venlafaxine à l'état d'équilibre est de $4,4 \pm 1,6$ l/kg suite à une administration intraveineuse.

Biotransformation

La venlafaxine subit un large métabolisme hépatique. Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est biotransformée en son métabolite actif principal, l'ODV, par le CYP2D6. Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur, moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP3A4. Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP2D6. La venlafaxine n'a pas inhibé CYP1A2, CYP2C9, ni CYP3A4.

Élimination

La venlafaxine et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans l'urine sous 48 heures, soit sous forme de venlafaxine inchangée (5 %), d'ODV non conjuguée (29 %), d'ODV conjuguée (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %). La moyenne \pm ET des clairances plasmatiques à

l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont, respectivement, de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg et $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Populations particulières

Âge et sexe

L'âge et le sexe des sujets n'ont pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV de manière significative.

Métaboliseurs rapides/lents du CYP2D6

Les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 comparés aux métaboliseurs rapides. Comme l'exposition totale (ASC) de la venlafaxine et de l'ODV est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents, il n'est pas nécessaire de mettre en place de régime posologique de venlafaxine différent pour ces deux groupes.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets Child-Pugh A (insuffisance hépatique légère) et Child-Pugh B (insuffisance hépatique modérée), la demi-vie de la venlafaxine et celle de l'ODV se sont avérées supérieures à celles observées chez les sujets normaux. La clairance orale de la venlafaxine et de l'ODV était réduite. Un fort degré de variabilité inter-sujets a été observé. Peu de données sont disponibles chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients dialysés, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine a été prolongée de 180 % et la clairance réduite d'environ 57 % en comparaison avec des sujets normaux, alors que la demi-vie d'élimination de l'ODV a été prolongée d'environ 142 % et la clairance réduite d'environ 56 %. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et chez les patients nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études menées chez des rats et des souris avec venlafaxine n'ont révélé aucune preuve de carcinogénèse. La venlafaxine ne s'est pas révélée mutagène dans un grand nombre de tests *in vitro* et *in vivo*.

Les études animales concernant la toxicité sur la reproduction chez les rats ont mis en évidence une diminution du poids des ratons, une augmentation du nombre de ratons mort-nés ainsi qu'une augmentation de la mortalité chez les ratons au cours des 5 premiers jours d'allaitement. La cause de cette mortalité n'est pas connue. Ces effets ont été observés à 30 mg/kg/jour, soit 4 fois la dose quotidienne de 375 mg de venlafaxine chez l'Homme (en mg/kg). Pour ces observations, la dose sans effet était de 1,3 fois la dose humaine. Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu.

Une diminution de la fertilité a été observée à l'occasion d'une étude au cours de laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à l'ODV. Cette exposition était environ 1 à 2 fois celle observée chez l'Homme suite à l'administration d'une dose de venlafaxine de 375 mg/jour. La pertinence de ces résultats pour l'Homme est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline
Éthylcellulose
Hypromellose
Talc

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Oxydes de fer rouge et jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression sur la gélule :

Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de sodium
Povidone
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Efexor XL 150 mg : Boîtes de plaquettes en PVC/Aluminium de 28 gélules

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Upjohn UK Limited

Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ

Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ TUNISIEN

Efexor XL 150 mg, gélule à libération prolongée, Boite de 28 : **20403011**

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 janvier 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A.