

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venlafaxine .....37,5 mg

Sous forme de chlorhydrate de venlafaxine

Pour une gélule à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

###### Episodes dépressifs majeurs

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique ([voir rubrique 4.4](#)). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission

###### Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)

La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel.

Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique ([voir rubrique 4.4](#)). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

#### **Utilisation chez les patients âgés**

Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex: en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans**

La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients ([voir rubriques 4.4 et 4.8](#)).

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique**

D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50 % doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable.

Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50 % de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale**

Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50 %. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.

#### **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine**

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage ([voir rubriques 4.4 et 4.8](#)).

En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif.

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes.

Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

### **4.3. Contre-indications**

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

L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant

notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible.

La venlafaxine doit être arrêtée 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 un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la venlafaxine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

##### **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans**

L'utilisation de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation, et le développement cognitif et comportemental.

##### **Syndrome sérotoninergique**

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant engager le pronostic vital, peut être observé sous traitement par venlafaxine, notamment en cas d'utilisation concomitante d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphan, le tapentadol, la pethidine, la méthadone et la pentazocine), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (tels que les IMAO ex. : le bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comporter des altérations de l'état mental (ex: agitation, hallucinations, coma), des manifestations dysautonomiques (ex: tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des atteintes neuromusculaires (ex: hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (ex: nausées, vomissements, diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un SMN, qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des altérations de l'état mental.

Si l'association de la venlafaxine à d'autres substances pouvant affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.

L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée.

### **Glaucome à angle fermé**

Une mydriase peut survenir au cours d'un traitement par la venlafaxine. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu (glaucome à angle fermé).

### **Pression artérielle**

Des élévations de pression artérielle dose-dépendantes ont été fréquemment rapportées avec la venlafaxine. Depuis la commercialisation, des cas d'élévation sévère de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été rapportés. L'existence d'une pression artérielle élevée devra être recherchée attentivement chez tous les patients, et toute hypertension artérielle préexistante devra être contrôlée avant de débiter le traitement. La pression artérielle devra être contrôlée périodiquement, après instauration du traitement et après les augmentations de posologie. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des élévations de pression artérielle, comme une insuffisance cardiaque.

### **Fréquence cardiaque**

Des augmentations de la fréquence cardiaque peuvent survenir, en particulier à des posologies élevées. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des augmentations de la fréquence 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. Elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients.

Dans l'expérience acquise depuis la commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsade de pointe (TdP), de tachycardie ventriculaire et d'arythmie cardiaque fatale ont été rapportés avec la venlafaxine, en particulier lors de surdosage ou chez les 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 sévère ou d'allongement de l'intervalle QTc.

### **Convulsions**

Des convulsions peuvent survenir lors d'un traitement par venlafaxine. Comme avec tous les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être instaurée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions, et les patients concernés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu.

### **Hyponatrémie**

Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) peuvent être observés avec la venlafaxine. Cet effet a été signalé plus fréquemment chez des patients hypovolémiques ou déshydratés. Les sujets âgés, les patients sous diurétiques et les patients hypovolémiques peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'une hyponatrémie.

### **Saignements anormaux**

Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine peuvent altérer l'agrégation plaquettaire. Les événements hémorragiques liés à l'utilisation des ISRS et des IRSN peuvent varier d'ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies gastro-intestinales engageant le pronostic vital. Le risque d'hémorragie peut être augmenté chez les patients sous venlafaxine.

Comme avec d'autres médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, comme les patients sous anticoagulants et sous antiagrégants plaquettaires.

### **Cholestérolémie**

Dans des études contrôlées contre placebo, des augmentations cliniquement significatives du cholestérol dans le sang ont été relevées chez respectivement 5,3% des patients traités par

venlafaxine et 0,0% des patients traités par placebo depuis au moins 3 mois. Des mesures de la cholestérolémie doivent être envisagées lors d'un traitement au long cours.

### **Co-administration avec des produits amaigrissants**

La sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association à des produits amaigrissants, dont la phentermine, n'ont pas été établies. L'administration concomitante de venlafaxine et de produits amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour perdre du poids, seule ou en association avec d'autres produits.

### **Manie/hypomanie**

Un épisode maniaque/hypomaniaque peut survenir chez une faible proportion de patients présentant des troubles de l'humeur et ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.

### **Agressivité**

Une agressivité peut être observée chez un faible nombre de patients ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Ceci a été rapporté à l'instauration du traitement, lors de changements de posologie et à l'arrêt du traitement.

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

### **Arrêt du traitement**

La survenue de symptômes de sevrage est fréquente à l'arrêt du traitement, particulièrement si l'arrêt est brutal ([voir rubrique 4.8](#)). Dans les essais cliniques, des événements indésirables étaient observés à l'arrêt du traitement (au cours de la réduction progressive des doses ou après interruption du traitement) chez approximativement 31% des patients traités par la venlafaxine et 17% des patients sous placebo.

Le risque de syndrome de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée de traitement et la posologie, ainsi que le degré de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (dont des paresthésies), troubles du sommeil (dont insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés; cependant chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils surviennent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais, dans de très rares cas, de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant, par inadvertance, oublié une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger chez certains patients (2-3 mois ou plus). Par conséquent, il est conseillé, lors de l'arrêt du traitement, de diminuer progressivement les doses de venlafaxine sur une durée de plusieurs semaines ou mois, suivant les besoins du patient ([voir rubrique 4.2](#)).

### **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, accompagnée d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Celle-ci apparaît le plus souvent dès les premières semaines du traitement. Chez les patients présentant ces symptômes, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

### **Sécheresse buccale**

Une sécheresse buccale a été rapportée chez 10% des patients traités par venlafaxine. Celle-ci peut augmenter le risque de caries dentaires et les patients doivent être informés de l'importance de l'hygiène dentaire.

### **Diabète**

Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie peut être déséquilibré lors d'un traitement par un ISRS ou par la venlafaxine. Une adaptation des doses d'insuline et/ou d'hypoglycémiant par voie orale peut s'avérer nécessaire.

### **Interactions médicamenteuses testées en laboratoire**

Au cours des tests de dépistage urinaire de la phéncyclidine (PCP) et de l'amphétamine, des résultats faussement positifs ont été rapportés chez les patients prenant de la venlafaxine. Cela est dû au

manque de spécificité des tests de dépistage. Des résultats faussement positifs peuvent être attendus pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la venlafaxine. Les tests de conformité tels que la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse sépareront la venlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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

###### **+ IMAO non sélectifs irréversibles**

La venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivants l'arrêt d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubriques 4.3 et 4.4).

###### **+ Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide)**

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de la venlafaxine à un IMAO réversible et sélectif, comme le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par IMAO réversible, le traitement par la venlafaxine peut être débuté après une période d'arrêt de moins de 14 jours. Il est recommandé d'arrêter la venlafaxine au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubrique 4.4).

###### **+ IMAO réversible, non sélectif (linézolide)**

Le linézolide (antibiotique) est un IMAO faible, réversible et non-sélectif et ne doit pas être donné aux patients traités par la venlafaxine (voir rubrique 4.4).

Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez des patients ayant récemment arrêté un IMAO et débuté un traitement par la venlafaxine, ou ayant récemment arrêté un traitement par la venlafaxine avant de débuter un IMAO. Ces réactions incluaient des tremblements, des myoclonies, une diaphorèse, des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des sensations vertigineuses, et une hyperthermie pouvant faire évoquer un syndrome malin des neuroleptiques, des crises convulsives, et un décès.

##### **Syndrome sérotoninergique**

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant engager le pronostic vital, peut survenir sous traitement par venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphan, le tapentadol, la pethidine, la méthadone et la pentazocine), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (tels que les IMAO ex. : le bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si l'association de la venlafaxine à un ISRS, un IRSN, ou un agoniste des récepteurs de la sérotonine (triptans) est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques. L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du 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. En conséquence, la prudence est conseillée lorsque la venlafaxine est prise en association à d'autres substances agissant sur le SNC.

##### **Ethanol**

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 allongeant l'intervalle QT**

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmie ventriculaire (par exemple TdP) est augmenté avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les classes correspondantes incluent :

- les médicaments antiarythmiques de classe Ia et III (par exemple la quinidine, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide)
- certains antipsychotiques (par exemple le thioridazine)
- certains macrolides (par exemple l'érythromycine)
- certains antihistaminiques
- certains antibiotiques de la famille des quinolones (par exemple la moxifloxacine)

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

### **Effet d'autres médicaments sur la venlafaxine**

Kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4)

Une étude pharmacocinétique avec le kétoconazole chez des métaboliseurs lents (ML) et rapides (MR) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70% et 21% chez les patients ML et MR du CYP2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33% et 23% chez les patients ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. L'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 (ex: atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine) et de venlafaxine peut accroître les concentrations de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine. Par conséquent, la prudence est conseillée si le traitement d'un patient comprend une association d'un inhibiteur du CYP3A4 et de venlafaxine.

### **Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments**

#### **+ Lithium**

Un syndrome sérotoninergique peut être induit par l'usage concomitant de venlafaxine et de lithium (voir paragraphe "Syndrome sérotoninergique").

#### **+ Diazépam**

La venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du diazépam, ni sur son métabolite actif, le déméthyl-diazépam. Le diazépam ne semble pas affecter la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de la O-déméthylvenlafaxine. Aucune autre interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines n'est connue.

#### **+ Imipramine**

La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et du 2-OH-imipramine. Lors de l'administration de 75 à 150 mg par jour de venlafaxine, une augmentation dose-dépendante de 2,5 à 4,5 fois de l'ASC du 2-OH-désipramine a été observée.

L'imipramine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. L'administration concomitante de venlafaxine et d'imipramine doit être faite avec prudence.

#### **+ Halopéridol**

Une étude pharmacocinétique avec l'halopéridol administré par voie orale a montré une réduction de 42% de la clairance totale, une augmentation de 70% de l'ASC, une augmentation de 88% de la  $C_{max}$ , mais aucune modification de la demi-vie de l'halopéridol. Ces observations doivent être prises en compte chez les patients traités par une association d'halopéridol et de venlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

#### **+ Rispéridone**

La venlafaxine a entraîné une augmentation de 50% l'ASC de la rispéridone, mais n'a pas affecté significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone). La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

#### **+ Métoprolol**

L'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires sains dans une étude d'interaction pharmacocinétique de ces deux médicaments a révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40%, sans modification des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'alpha-hydroxymétoprolol. La pertinence clinique de cette observation chez les patients hypertendus n'est pas connue. Le métoprolol n'a pas modifié le profil



pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol.

#### + Indinavir

Une étude pharmacocinétique avec l'indinavir a montré une réduction de 28% de l'ASC et une réduction de 36% de la Cmax pour cette substance. L'indinavir n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

## 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 mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La venlafaxine ne doit être administrée chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS/IRSN), des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez les nouveau-nés si la venlafaxine est utilisée jusqu'à la naissance ou juste avant. 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. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Si la mère a été traitée par des ISRS/IRSN en fin de grossesse, les symptômes suivants peuvent être observés chez les nouveau-nés : irritabilité, tremblement, hypotonie, pleurs persistants, succion ou sommeil difficiles. Ces signes peuvent correspondre, soit à des symptômes de sevrage, soit à des signes d'imprégnation sérotoninergique. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures après l'accouchement.

### Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Des cas de nourrissons allaités qui présentaient un tableau associant pleurs persistants, irritabilité et troubles du sommeil ont été rapportés depuis la commercialisation. Des symptômes évoquant un syndrome de sevrage en venlafaxine ont également été rapportés après l'arrêt de l'allaitement. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, une décision de poursuivre/arrêter l'allaitement ou de poursuivre/arrêter le traitement par VENLAFAXINE RATIOPHARM LP doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement par VENLAFAXINE RATIOPHARM LP pour la mère.

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

Tout médicament psychoactif peut altérer les capacités de jugement, de réflexion et les capacités motrices. Par conséquent, tout patient recevant de la venlafaxine doit être mis en garde sur son aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines dangereuses.

## 4.8. Effets indésirables

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes).

Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).



Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					Thrombocytopénie, Troubles hématologiques incluant agranulocytose, anémie aplasique, neutropénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes					Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit.			Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Etat confusionnel, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux.	Hallucination, Déréalisation, Agitation, Troubles de l'orgasme (chez la femme), Apathie, Hypomanie, Bruxisme.	Manie.	Idées et comportements suicidaires*, Délire, Agressivité**.
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, Céphalées***	Somnolence, Paresthésies, Hypertonie Tremblements	Akathisie/Agitation psychomotrice, Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre, Dysgueusie	Convulsions	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinésies), Dyskinésie tardive
Affections oculaires		Diminution de la vision incluant vision trouble, Mydriase, Trouble de l'accommodation			Glaucome à angle fermé
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes			Vertige

Affections cardiaques		Palpitations	Tachycardie		Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes)
Affections vasculaires		Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées vasomotrices)	Hypotension orthostatique		Hypotension, saignement (saignement muqueux)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements	Dyspnée		Eosinophilie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées, Sécheresse buccale	Constipation, Vomissements, Diarrhée	Hémorragie gastro-intestinale		Pancréatite
Affections hépatobiliaires					Hépatite, Anomalies des tests hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypersudation (incluant sueurs nocturnes)		Angioedème, Réaction de photosensibilité, Ecchymoses, Eruption, Alopecie		Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Prurit, Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie	Rétention urinaire	Incontinence urinaire	
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), trouble de l'éjaculation, dysfonctionnement érectile			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, Fatigue, Frissons			

Investigations		Augmentation de la cholestérolémie	Prise de poids, Perte de poids		Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie
----------------	--	------------------------------------	--------------------------------	--	--

\* Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt ([voir rubrique 4.4](#)).

\*\* Voir rubrique 4.4.

\*\*\* Dans les analyses cumulées d'études cliniques, l'incidence des céphalées était similaire dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo.

L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie ([voir rubriques 4.2 et 4.4](#)).

#### **Patients pédiatriques**

En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés ([voir rubrique 4.4](#)).

Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée.

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

#### **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 système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **4.9. Surdosage**

Les données acquises depuis la commercialisation montrent que le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments. Les événements les plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage comportent une tachycardie, des modifications du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (ex.: allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, des vertiges, et des décès.

Des études rétrospectives publiées rapportent qu'un surdosage en venlafaxine peut être associé à un risque accru de décès par rapport à celui observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur à celui observé avec les antidépresseurs tricycliques.

Des études épidémiologiques ont montré que chez les patients traités par venlafaxine, le poids des facteurs de risque de suicide est supérieur à celui des patients traités par ISRS. Concernant le risque accru de décès observé, la part de responsabilité de la toxicité de la venlafaxine en cas de surdosage, par rapport à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine, n'est pas clairement

établie. Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient.

### **Prise en charge recommandée**

Des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandées; la fréquence cardiaque et les constantes vitales doivent être contrôlées. En cas de risque d'inhalation, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Le lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut également limiter l'absorption de la substance active. La diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus de la venlafaxine.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANTIDEPRESSEURS - Code ATC: N06AX16.**

Le mécanisme de l'action antidépressive de la venlafaxine chez l'homme semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Les études précliniques ont montré que la venlafaxine et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La venlafaxine est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent la sensibilité  $\beta$ -adrénergique après administration aiguë (dose unique) et chronique. En ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la venlafaxine et l'ODV sont très similaires.

*In vitro*, la venlafaxine n'a virtuellement aucune affinité pour les récepteurs cérébraux muscariniques, cholinergiques, histaminergiques H1 ou  $\alpha_1$ -adrénergiques du rat. L'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs peut être liée aux divers effets indésirables, tels que les effets anticholinergiques, sédatifs et cardio-vasculaires, observés avec d'autres antidépresseurs.

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

Les études *in vitro* ont révélé que la venlafaxine n'a aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

#### **Episodes dépressifs majeurs**

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq études à court terme, de 4 à 6 semaines, contrôlées contre placebo, en double insu, randomisées, et à des posologies allant jusqu'à 375 mg/jour. L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été établie dans deux études à court terme, de 8 à 12 semaines, contrôlées contre placebo, à des posologies allant de 75 à 225 mg/jour.

Dans une étude à plus long terme, des patients adultes ambulatoires ayant répondu à un traitement en ouvert de 8 semaines par la venlafaxine à libération prolongée (75, 150, ou 225 mg) ont été randomisés, soit pour poursuivre le traitement à la même posologie de venlafaxine à libération prolongée, soit pour recevoir un placebo, pour une durée d'observation des rechutes pouvant atteindre 26 semaines.

Dans une seconde étude à plus long terme, l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs a été démontrée sur une période de 12 mois dans une étude en double insu, contrôlée contre placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant des épisodes dépressifs majeurs récurrents et ayant répondu au traitement par venlafaxine (100 à 200 mg/jour, en deux prises par jour) lors de leur dernier épisode de dépression.

#### **Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)**

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement de la phobie sociale a été établie dans quatre études en double insu et groupes parallèles, de 12 semaines, multicentriques, contrôlées *versus* placebo, à dose variable, et dans une étude en double insu et groupes parallèles, de 6 mois, contrôlée *versus* placebo, à dose fixe/variable conduites chez des patients adultes ambulatoires. Les patients avaient reçu des doses allant de 75 à 225 mg/jour. Dans l'étude à 6 mois, aucune démonstration n'a été faite d'une efficacité supérieure dans le groupe ayant reçu des doses allant de 150 à 225 mg/jour par rapport à celui ayant reçu des doses de 75 mg/jour.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La venlafaxine est fortement métabolisée, essentiellement en son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes  $\pm$  Ecart Type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de  $5 \pm 2$  heures et  $11 \pm 2$  heures. Les concentrations à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont atteintes en 3 jours de traitement oral à doses répétées. La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

### Absorption

Au moins 92 % de venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. La biodisponibilité absolue est de 40 % à 45 % en raison d'un métabolisme présystémique. Après administration de venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes respectivement en 2 et 3 heures. Après administration de gélules à libération prolongée de venlafaxine, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes dans les 5,5 heures et 9 heures, respectivement. Quand des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau final d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

### Distribution

Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont à peine liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27 % et 30 %). Le volume de distribution de la venlafaxine à l'état d'équilibre est de  $4,4 \pm 1,6$  L/kg après administration par voie intraveineuse.

### Métabolisme

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

### Élimination

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %).

Les clairances plasmatiques moyennes  $\pm$  Ecart Type 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

#### Age et sexe

L'âge et le sexe du sujet n'ont pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV.

#### Métaboliseurs rapides/lents du CYP2D6

Les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 comparés aux métaboliseurs rapides. Dans la mesure où l'exposition totale (ASC) de venlafaxine et d'ODV est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides, il n'est pas nécessaire d'utiliser des schémas posologiques différents pour ces deux groupes.

#### Patients présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients de stade A (insuffisance hépatique légère) et de stade B (insuffisance hépatique modérée) de la classification de Child-Pugh, les demi-vies de la venlafaxine et de l'ODV sont allongées par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La clairance aussi bien de la venlafaxine que de l'ODV est réduite. Une importante variabilité interindividuelle est à noter. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées ([voir rubrique 4.2](#)).

#### Patients présentant une insuffisance rénale

Chez des patients dialysés, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine est allongée d'environ 180% et la clairance réduite d'environ 57 %, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, tandis que la demi-vie d'élimination de l'ODV est allongée d'environ 142 % et la clairance réduite d'environ 56%. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients nécessitant une hémodialyse ([voir rubrique 4.2](#)).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Des études menées sur la venlafaxine chez des rats et des souris n'ont pas révélé de carcinogénéicité. La venlafaxine n'était pas mutagène dans une large gamme de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études animales de toxicité sur la reproduction chez les rats ont révélé une diminution du poids des petits, une augmentation des mort-nés et une augmentation des décès des petits au cours des 5 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès est inconnue. Ces effets sont survenus à 30 mg/kg/jour, soit 4 fois la posologie quotidienne (calculée en mg/kg) de 375 mg/jour de venlafaxine chez l'homme. La dose seuil pour l'apparition de ces événements a été de 1,3 fois la dose utilisée chez l'homme. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Une réduction de la fécondité a été observée dans une étude exposant des rats mâles et femelles à l'ODV. Cette exposition était environ 1 à 2 fois supérieure à la posologie humaine de venlafaxine de 375 mg/jour. La pertinence de cette observation chez l'homme n'est pas connue.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Hypromellose, Eudragit RS 100, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, Eudragit E 12,5.

Enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E171).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 28, 30, 50, 98 ou 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVDC/PE/PVC/Aluminium).

20, 28, 30, 50, 98 ou 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVDC/PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**RATIOPHARM GMBH**  
GRAF ARCO STRASSE 3  
89079 ULM  
ALLEMAGNE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 387 276-9 ou 34009 387 276 9 2: 20 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 387 277-5 ou 34009 387 277 5 3: 28 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).



- 387 278-1 ou 34009 387 278 1 4: 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 387 279-8 ou 34009 387 279 8 2: 50 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 387 281-2 ou 34009 387 281 2 5: 98 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 387 282-9 ou 34009 387 282 9 3: 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 276 714-8 ou 34009 276 714 8 7: 20 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 276 715-4 ou 34009 276 715 4 8: 28 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 276 716-0 ou 34009 276 716 0 9: 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 276 717-7 ou 34009 276 717 7 7: 50 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 276 718-3 ou 34009 276 718 3 8: 98 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 276 720-8 ou 34009 276 720 8 8: 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

{JJ mois AAAA}

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée**

**Venlafaxine**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Venlafaxine ..... 37,5 mg

Sous forme de chlorhydrate de venlafaxine

Pour une gélule à libération prolongée.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule à libération prolongée

Boite de 20, 28, 30, 50, 98 ou 100 gélules

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**RATIOPHARM GMBH**  
GRAF ARCO STRASSE 3  
89079 ULM  
ALLEMAGNE

**Exploitant**

**TEVA SANTE**  
110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE  
92931 LA DEFENSE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquettes thermoformées.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée**

**Venlafaxine**

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**RATIOPHARM GMBH**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

\_\_\_\_\_

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée**

**Venlafaxine**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ?
3. Comment prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. QU'EST-CE QUE VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

**Classe pharmacothérapeutique: AUTRE ANTIDEPRESSEURS, Code ATC: NO6AX16.**

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP est un antidépresseur appartenant à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ce groupe de médicaments est utilisé pour traiter la dépression et d'autres maladies, comme les troubles anxieux. Il est admis que les personnes déprimées et/ou anxieuses ont des taux plus faibles de sérotonine et de noradrénaline dans le cerveau. Le mode d'action des antidépresseurs n'est pas entièrement compris, mais ils contribueraient à l'augmentation des taux de sérotonine et de noradrénaline dans le cerveau.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP est un traitement destiné aux adultes présentant une dépression. VENLAFAXINE RATIOPHARM LP est également destiné au traitement des adultes présentant le trouble anxieux suivant: phobie sociale (peur ou évitement des situations sociales). Un traitement adapté d'une dépression ou de troubles anxieux est important pour vous aider à aller mieux. Sans traitement, votre maladie risque de s'installer, voire de s'aggraver et de devenir plus difficile à traiter.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ?**

**Ne prenez jamais VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée:**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la venlafaxine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous prenez également ou avez pris à un moment quelconque au cours des 14 derniers jours, un médicament appelé inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase (IMAO) quel qu'il soit, utilisé dans le traitement de la dépression ou de la maladie de Parkinson. La prise d'un IMAO irréversible en association avec certains autres médicaments, notamment VENLAFAXINE RATIOPHARM LP peut provoquer des effets indésirables graves, voire mettre en jeu le pronostic vital. De même, vous devrez attendre au moins 7 jours après l'arrêt de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP avant de prendre un IMAO quelconque (voir aussi la rubrique «Autres



médicaments et VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée et « Syndrome sérotoninergique »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée.

#### **Faites attention avec VENLAFAXINE RATIOPHARM LP:**

- Si vous utilisez d'autres médicaments qui, pris en même temps que VENLAFAXINE RATIOPHARM LP, pourraient augmenter le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir la rubrique «Autres médicaments et VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée »).
- Si vous avez des problèmes oculaires, comme certaines formes de glaucome (augmentation de la pression oculaire).
- Si vous avez des antécédents d'hypertension artérielle.
- Si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.
- Si on vous a informé que vous avez un rythme cardiaque anormal.
- Si vous avez des antécédents de convulsions (crises d'épilepsie).
- Si vous avez des antécédents de baisse du sodium dans le sang (hyponatrémie).
- Si vous avez tendance à développer des ecchymoses ou à saigner facilement (antécédent de troubles hémorragiques) ou si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, par exemple la warfarine (utilisée pour empêcher la formation de caillots de sang).
- Si votre cholestérol a augmenté.
- Si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de manie ou de trouble bipolaire (sensation de surexcitation ou d'euphorie).
- Si vous avez des antécédents de comportement agressif.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP peut provoquer une sensation d'agitation ou d'incapacité à rester assis ou debout tranquillement pendant les premières semaines du traitement. Si cela vous arrive, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP.

#### **Idées suicidaires et aggravation de votre dépression ou de votre trouble anxieux.**

Si vous souffrez de dépression et/ou de troubles anxieux, vous pouvez parfois avoir des idées d'auto-agression (agression envers vous-même) ou de suicide. Ces manifestations peuvent être majorées au début d'un traitement par antidépresseur, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais seulement après 2 semaines ou plus de traitement.

Vous êtes plus susceptible de présenter ce type de manifestations dans les cas suivants:

- Si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé.
- Si vous êtes un jeune adulte. Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était accru, chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par antidépresseur.

Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

#### **Sécheresse de la bouche**

Une sécheresse de la bouche a été rapportée chez 10 % des patients traités par la venlafaxine. Celle-ci peut augmenter le risque de caries. Vous devrez donc porter une attention particulière à votre hygiène dentaire.

#### **Diabète**

Votre glycémie (concentration de sucre dans le sang) peut être déséquilibrée par la prise de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP et une adaptation des doses de vos médicaments antidiabétiques peut s'avérer nécessaire.

## **Enfants et adolescents**

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Il est également important de savoir que les patients de moins de 18 ans présentent un risque accru d'effets indésirables, tels que tentative de suicide, pensées suicidaires et comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) lorsqu'ils sont traités par cette classe de médicaments. Néanmoins, il est possible que votre médecin décide de prescrire VENLAFAXINE RATIOPHARM LP à des patients de moins de 18 ans s'il décide que c'est dans l'intérêt du patient. Si votre médecin a prescrit VENLAFAXINE RATIOPHARM LP à un patient de moins de 18 ans et que vous désirez en discuter, adressez-vous à lui.

Vous devez informer votre médecin si l'un des symptômes énumérés ci-dessus apparaît ou s'aggrave lors de la prise de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP par un patient de moins de 18 ans. Vous devez également savoir que la sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental de la venlafaxine n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

## **Autres médicaments et VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP avec ces autres médicaments.

Ne commencez ou n'arrêtez aucun médicament, y compris ceux disponibles sans ordonnance ainsi que les remèdes naturels et à base de plantes, avant d'en avoir vérifié la compatibilité auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase, qui sont utilisés dans le traitement de la dépression ou de la maladie de Parkinson, **ne doivent pas être pris avec VENLAFAXINE RATIOPHARM LP**. Prévenez votre médecin si vous avez pris ces médicaments au cours des 14 derniers jours (IMAO: [voir la rubrique «Ne prenez jamais VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée»](#)).
- Syndrome sérotoninergique:
- Le syndrome sérotoninergique, qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou des réactions évoquant un Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) ([voir la rubrique 4. «Quels sont les effets indésirables éventuels ?»](#)), peut survenir au cours d'un traitement par venlafaxine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments, par exemple:
  - Les triptans (utilisés dans le traitement de la migraine).
  - Les autres médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les IRSN, les ISRS, les tricycliques, ou les médicaments contenant du lithium.
  - Les médicaments contenant du linézolide, un antibiotique (utilisé pour traiter les infections).
  - Les médicaments contenant du moclobémide, un IMAO réversible (utilisé pour traiter la dépression).
  - Les médicaments contenant de la sibutramine (utilisée pour la perte de poids).
  - Les médicaments contenant du tramadol, du fentanyl, du tapentadol, de la pethidine ou de la pentazocine (utilisés pour soulager les douleurs sévères).
  - Les médicaments contenant du dextrométhorphan (utilisé contre la toux).
  - Les médicaments contenant de la méthadone (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes ou soulager les douleurs sévères).
  - Les médicaments contenant du bleu de méthylène (utilisé pour traiter des taux élevés de méthémoglobine dans le sang).
  - Les produits contenant du millepertuis (également appelé *Hypericum perforatum*, un remède naturel ou un médicament à base de plantes utilisé dans le traitement de la dépression légère).
  - Les produits contenant du tryptophane (utilisé dans les troubles du sommeil et la dépression).
  - Les antipsychotiques (utilisés pour traiter une maladie qui s'accompagne de symptômes tels qu'entendre, voir et sentir des choses qui n'existent pas, avoir des croyances erronées, une suspicion inhabituelle, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social). Les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent associer par exemple:
    - Agitation, hallucinations, difficultés de coordination, battements cardiaques rapides, augmentation de la température corporelle, variations brutales de la pression artérielle, réflexes augmentés, diarrhée, coma, nausées, vomissements. Contactez immédiatement un service médical d'urgences si vous pensez présenter un syndrome sérotoninergique.

Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN). Les signes et symptômes du SMN peuvent associer une fièvre, des battements du cœur rapides, une transpiration, une raideur musculaire sévère, une confusion, une augmentation des enzymes musculaires (déterminée par un examen de sang).

**Contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche si vous pensez présenter un syndrome sérotoninergique.**

Vous devez contacter votre médecin si vous prenez des médicaments qui peuvent affecter votre rythme cardiaque.

Des exemples de ces médicaments sont décrits ci-dessous :

- les médicaments antiarythmiques tels que la quinidine, l'amiodarone, le sotalol ou le dofétilide (utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- les antipsychotiques tels que le thioridazine (voir également le syndrome sérotoninergique ci-dessus)
- les antibiotiques tels que l'érythromycine ou la moxifloxacine (utilisés pour traiter les infections dues à des bactéries)
- les antihistaminiques (utilisés pour traiter l'allergie)

Les médicaments suivants peuvent également interagir avec VENLAFAXINE RATIOPHARM LP et doivent être utilisés avec prudence. Il est particulièrement important de signaler à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez des médicaments contenant:

- Du kétoconazole (un médicament contre les mycoses).
- De l'halopéridol ou de la rispéridone (pour traiter certains troubles psychiatriques).
- Du métoprolol (un bêta-bloquant utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et certains problèmes cardiaques).

**VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée avec des aliments, boissons et de l'alcool**

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP doit être pris au cours d'un repas ([voir la rubrique «COMMENT PRENDRE VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée»](#)).

Vous devez éviter de consommer de l'alcool pendant votre traitement par VENLAFAXINE RATIOPHARM LP.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, ou essayez de le devenir, vous ne devez utiliser VENLAFAXINE RATIOPHARM LP qu'après avoir discuté des bénéfices et des risques potentiels pour votre enfant à naître avec votre médecin.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sachent que vous prenez VENLAFAXINE RATIOPHARM LP. En cas de prise pendant la grossesse, des médicaments semblables (ISRS) peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP), qui se manifeste par une respiration accélérée et une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes débutent généralement au cours des 24 premières heures suivant la naissance. Si cela survient chez votre bébé, vous devez immédiatement contacter votre sage-femme et/ou votre médecin.

Si vous prenez VENLAFAXINE RATIOPHARM LP pendant la grossesse, les autres symptômes pouvant survenir chez votre bébé à la naissance, en plus des troubles respiratoires, sont des difficultés d'alimentation. Si votre bébé présente ces symptômes à la naissance et qu'ils vous inquiètent, contactez votre médecin et/ou votre sage-femme, qui sauront vous conseiller.

La venlafaxine passe dans le lait maternel. Il existe un risque d'effet sur le bébé. Vous devrez, par conséquent, en discuter avec votre médecin, et il décidera s'il y a lieu pour vous d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par VENLAFAXINE RATIOPHARM LP.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Sportifs**

Sans objet.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas, n'utilisez aucun outil ni aucune machine avant de connaître les effets de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP sur vous.

**VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée contient :**

Sans objet.

### **3. COMMENT PRENDRE VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ?**

#### **Posologie**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie initiale habituellement recommandée pour le traitement de la dépression et de la phobie sociale est de 75 mg par jour. La posologie peut être augmentée progressivement par votre médecin, et si besoin, jusqu'à une posologie maximale de 375 mg par jour pour la dépression. La posologie maximale pour la phobie sociale est de 225 mg/jour.

#### **Mode d'administration**

Prenez VENLAFAXINE RATIOPHARM LP chaque jour, à peu près à la même heure, indifféremment le matin ou le soir. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni ouvertes, ni écrasées, croquées ou dissoutes.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP doit être pris au cours d'un repas.

Si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, parlez-en à votre médecin, dans la mesure où votre posologie de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP pourrait nécessiter une adaptation.

N'arrêtez pas de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP sans l'avis de votre médecin ([voir «Si vous arrêtez de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée»](#)).

#### **Utilisation chez les enfants**

Sans objet.

**Si vous avez pris plus de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée que vous n'auriez dû :**

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris une dose de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP supérieure à celle prescrite par votre médecin.

Les symptômes d'un possible surdosage peuvent inclure des battements rapides du cœur, des modifications du niveau de vigilance (allant de la somnolence au coma), une vision trouble, des convulsions et des vomissements.

**Si vous oubliez de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée :**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est l'heure de la prise suivante, sautez la prise oubliée et ne prenez qu'une seule dose comme d'habitude. Au cours d'une journée, ne prenez pas plus que la posologie de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP qui vous a été prescrite pour une journée.

**Si vous arrêtez de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée :**

N'arrêtez pas votre traitement ou n'en réduisez pas la posologie sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux. Si votre médecin pense que vous n'avez plus besoin de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP, il pourra vous demander de réduire peu à peu votre posologie, avant d'arrêter complètement le traitement. Des effets indésirables peuvent survenir à l'arrêt du traitement, surtout lorsque VENLAFAXINE RATIOPHARM LP est arrêté brutalement ou que la posologie est diminuée trop rapidement. Certains patients peuvent présenter des symptômes tels que fatigue, sensations vertigineuses, sensation d'ébriété, maux de tête, insomnie, cauchemars, bouche sèche, perte d'appétit, nausées, diarrhée, nervosité, agitation, confusion, bourdonnements d'oreilles, fourmillements ou plus rarement sensations de décharges électriques, faiblesse, transpiration excessive, crises convulsives ou symptômes pseudo-grippaux.

Votre médecin vous conseillera sur la manière d'arrêter graduellement le traitement par VENLAFAXINE RATIOPHARM LP. Si vous présentez l'un de ces symptômes ou d'autres symptômes gênants, demandez conseil à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Réactions allergiques**

Si l'un des signes suivants apparaît, ne prenez plus de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP. Signalez-le immédiatement à votre médecin, ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche:

- Oppression thoracique, respiration sifflante, troubles de la déglutition ou difficultés respiratoires.
- Gonflement du visage, de la gorge, des mains ou des pieds.
- Sensation de nervosité ou d'anxiété, étourdissements, douleur pulsatile, rougeur cutanée brutale et/ou sensation de chaleur.
- Eruption sévère, démangeaisons ou urticaire (plaques en relief de peau rouge ou pâle démangeant fréquemment).

##### **Autres effets indésirables graves pour lesquels vous devez contacter votre médecin**

Si vous remarquez l'un des signes suivants, vous pouvez avoir besoin de soins médicaux d'urgence:

- Signes et symptôme dits « sérotoninergiques » tels que : une agitation, des hallucinations, une perte de la coordination des membres, des battements cardiaques rapides, de la fièvre, une modification rapide de la pression artérielle, des réflexes vifs, une diarrhée, un coma, des nausées, des vomissements.

Dans la forme la plus sévère, le syndrome dit « sérotoninergique » peut ressembler au Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN). Les signes et les symptômes du syndrome sérotoninergique comportent : l'association de fièvre, de battements cardiaques rapides, d'une transpiration, d'une raideur musculaire sévère, d'une confusion, d'une augmentation des enzymes musculaires (déterminée par un test sanguin).

- Toux, respiration sifflante, essoufflement et fièvre.
- Selles d'aspect goudronneux noires ou sang dans les selles.
- Peau et yeux de couleur jaune, démangeaisons ou urines foncées, qui peuvent être des signes d'inflammation du foie (hépatite).
- Problèmes cardiaques, comme une fréquence cardiaque irrégulière ou rapide, augmentation de la pression artérielle.
- Problèmes visuels, comme une vision trouble, les pupilles dilatées.
- Problèmes nerveux: tels que des sensations vertigineuses, des sensations de picotements, des troubles moteurs, des convulsions.
- Problèmes psychiatriques, comme une hyperactivité et une euphorie (sensation de surexcitation inhabituelle).
- Syndrome de sevrage (voir la rubrique «COMMENT PRENDRE VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée, Si vous arrêtez de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée »).
- Saignement prolongé - si vous vous coupez ou blessez, l'arrêt du saignement peut prendre un peu plus de temps que d'habitude.

Ne vous inquiétez pas si vous voyez de petits granules blancs ou de petites boules blanches dans vos selles après avoir pris VENLAFAXINE RATIOPHARM LP. A l'intérieur des gélules de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP se trouvent des sphéroïdes ou petites boules blanches contenant la venlafaxine, substance active. Ces sphéroïdes sont libérés de la gélule dans votre tractus gastro-intestinal. Au fur et à mesure de leur parcours le long du tractus gastro-intestinal, la venlafaxine est lentement libérée. L'« enveloppe » du sphéroïde, elle, ne se dissout pas et est éliminée dans vos selles. De ce fait, même si vous observez des sphéroïdes dans vos selles, votre posologie de venlafaxine a bien été absorbée.

##### **Liste complète des effets indésirables**

La fréquence (possibilité de survenue) des effets indésirables est classifiée comme suit:

<i>Très fréquent:</i>	<i>concerne plus d'1 patient sur 10</i>
<i>Fréquent:</i>	<i>concerne 1 à 10 patients sur 100</i>
<i>Peu fréquent:</i>	<i>concerne 1 à 10 patients sur 1000</i>
<i>Rare:</i>	<i>concerne 1 à 10 patients sur 10 000</i>
<i>Fréquence indéterminée:</i>	<i>la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles</i>

*Très fréquent (touche plus d'1 personne sur 10)*

- Vertige, maux de tête.
- Nausées, bouche sèche.
- Transpiration (incluant des sueurs nocturnes).

*Fréquent (touche entre 1 et 10 personnes sur 100)*

- Appétit diminué.
- Confusion, sensation d'être séparé (ou détaché) de vous-même, absence d'orgasme, baisse de la libido, nervosité, insomnie, rêves anormaux.
- Somnolence, tremblements, sensations de fourmis, augmentation du tonus musculaire.
- Troubles de la vision y compris vision trouble, pupilles dilatées, difficulté à passer de la vision de loin à la vision de près.
- Bourdonnements d'oreille (acouphènes).
- Palpitations.
- Augmentation de la pression artérielle ; accès de rougeur et de chaleur de la peau.
- Bâillement.
- Vomissements, constipation, diarrhée.
- Difficultés à uriner ; besoin plus fréquent d'uriner.
- Troubles menstruels tels qu'une augmentation des saignements ou des saignements irréguliers, éjaculation/orgasme anormaux, dysfonctionnement érectile (impuissance).
- Faiblesse (asthénie), fatigue, frissons.
- Augmentation du taux sanguin de cholestérol.

*Peu fréquent (touche entre 1 et 10 personnes sur 1 000)*

- Hallucinations, sensation d'être séparé (ou détaché) de la réalité, agitation, orgasme anormal (femmes), sensibilité ou émotion absentes, sensation d'être surexcité, grincement des dents.
- Sensation d'impatience ou une impossibilité à rester assis ou immobile, évanouissement, mouvements involontaires des muscles, troubles de la coordination et de l'équilibre, sensation de modification du goût.
- Battements cardiaques rapides, sensation de tête qui tourne (particulièrement en se levant trop rapidement).
- Difficulté respiratoire.
- Vomissements de sang, selles noires et d'aspect goudronneux ou sang dans les selles, qui peut être le signe de saignement interne.
- Gonflement général de la peau notamment du visage, de la bouche, de la langue, de la gorge ou des mains et des pieds et/ou des plaques rouges en relief qui démangent (urticaire), sensibilité à la lumière du soleil, bleus, éruption cutanée, perte de cheveux anormale.
- Incapacité à uriner.
- Prise de poids, perte de poids.

*Rare (touche entre 1 et 10 personnes sur 10 000)*

- Crises convulsives ou pertes de connaissance.
- Incapacité à retenir ses urines.
- Activité excessive, accélération de la pensée et diminution du besoin de dormir (état maniaque).

*Fréquence indéterminée*

- Réduction du nombre de plaquettes dans votre sang, conduisant à un risque plus élevé de bleus ou de saignements ; anomalies sanguines pouvant conduire à une augmentation du risque d'infection.
- Visage ou langue enflés, souffle court ou respiration difficile, souvent avec des rougeurs de la peau (cela peut être une sérieuse réaction allergique).
- Rétention d'eau excessive (connue sous SIADH).
- Diminution du taux de sodium dans le sang.



- Idée et comportement suicidaire, des cas d'idée suicidaire et de comportement suicidaire ont été rapportés pendant le traitement par la venlafaxine ou précocement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée).
- Désorientation et confusion souvent accompagnée par des hallucinations (délire), agressivité.
- Fièvre avec raideur musculaire, confusion ou agitation, et transpiration, ou si vous avez des mouvements musculaires saccadés que vous ne pouvez pas contrôler, il peut s'agir de symptômes d'un état grave appelé « syndrome malin des neuroleptiques » ; sentiments d'euphorie, engourdissement, mouvements rapides et soutenus des yeux, maladresse, impatiences, sensation d'ébriété, transpiration ou rigidité musculaire, qui sont des symptômes du syndrome sérotoninergique, raideur, spasmes et mouvement involontaire des muscles.
- Douleur sévère de l'œil et diminution de la vision ou vision trouble.
- Vertige.
- Baisse de la pression artérielle ; rythme cardiaque anormal, rapide ou irrégulier, pouvant conduire à un évanouissement, saignement inattendu par exemple saignement des gencives, sang dans les urines, ou dans les vomissements ou l'apparition de bleus (contusions) ou de rupture de veines.
- Toux, respiration sifflante, essoufflement et fièvre, qui sont des signes d'inflammation des poumons, associés à une augmentation du nombre de globules blancs (éosinophilie pulmonaire).
- Douleurs abdominales et dorsales sévères (pouvant indiquer un trouble grave au niveau de l'intestin, du foie ou du pancréas).
- Démangeaisons, couleur jaune de la peau ou des yeux, urines foncées ou symptôme grippal, qui sont des symptômes d'inflammation du foie (hépatite), modifications légères du taux sanguin des enzymes hépatiques.
- Eruption cutanée pouvant conduire à la formation de grosses bulles et à un décollement de la peau ; démangeaisons ; éruption légère.
- Douleurs musculaires, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicables (rhabdomyolyse).
- Sécrétion anormale de lait.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP cause parfois des effets indésirables dont vous pourriez ne pas prendre conscience, tels que l'augmentation de la pression artérielle ou une fréquence cardiaque anormale, de légères variations des concentrations sanguines d'enzymes hépatiques, de sodium ou de cholestérol. Plus rarement, VENLAFAXINE RATIOPHARM LP peut réduire la fonction plaquettaire dans le sang, conduisant à un risque plus élevé de bleus ou de saignements. Par conséquent, votre médecin peut souhaiter effectuer de temps en temps des bilans sanguins, surtout si vous prenez VENLAFAXINE RATIOPHARM LP depuis longtemps.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. COMMENT CONSERVER VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient VENLAFAXINE RATIOPHARM LP

- La substance active est:  
Venlafaxine .....37,5 mg

Sous forme de chlorhydrate de venlafaxine

Pour une gélule à libération prolongée.

- Les autres composants sont:  
Hypromellose, Eudragit RS 100, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, Eudragit E 12.5.

*Enveloppe de la gélule*: gélatine, dioxyde de titane (E171).

### Qu'est-ce que VENLAFAXINE RATIOPHARM LP et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de gélule à libération prolongée.

Boîte de 20, 28, 30, 50, 98 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**RATIOPHARM GMBH**  
GRAF ARCO STRASSE 3  
89079 ULM  
ALLEMAGNE

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

**TEVA SANTE**  
110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE  
92931 LA DEFENSE

### Fabricant

**MERCKLE GMBH**  
LUDWIG MERCKLE STRASSE 3  
89143 BLAUBEUREN  
ALLEMAGNE  
ou

**PHARMATHEN PHARMACEUTICALS S.A**  
DERVENAKION 6 STREET  
15351 PALLINI  
ATTIKA  
GRECE

### Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

### La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{mois AAAA}.

### Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).