

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin 50 mg - Tabletten	50 mg	Comprimés	Voie orale
Chypre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Greece	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Chypre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Greece	Efexor	50 mg	Comprimés	Voie orale
Chypre	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Greece	Efexor	75 mg	Comprimés	Voie orale
Danemark	John Wyeth & Brother Ltd. New Lane Havant, Hants PO9 2NG United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Finlande	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Finlande	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG United Kingdom	Efexor	75 mg	Comprimés	Voie orale

France	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, France	Effexor	25 mg	Comprimés	Voie orale
France	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, France	Effexor	50 mg	Comprimés	Voie orale
France	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, France	Trevilor	50 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germany	Trevilor Tabletten 25mg	25 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germany	Trevilor Tabletten 37.5mg	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germany	Trevilor Tabletten 50mg	50 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germany	Trevilor Tabletten 75mg	75 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Greece	EFEXOR	25 mg	Comprimés	Voie orale

Grèce	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Greece	EFEXOR	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Greece	EFEXOR	50 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Greece	EFEXOR	75 mg	Comprimés	Voie orale
Islande	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor	75 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Efexor	25 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale

Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Efexor	50 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Efexor	75 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Faxine	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Faxine	50 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ireland	Faxine	75 mg	Comprimés	Voie orale
Malte	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Malte	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, United Kingdom	Efexor	75 mg	Comprimés	Voie orale
Norvège	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG, United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale

Espagne	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Spain	VANDRAL 37,5 mg comprimidos	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Espagne	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Spain	VANDRAL 50 mg comprimidos	50 mg	Comprimés	Voie orale
Espagne	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Spain	VANDRAL 75 mg comprimidos	75 mg	Comprimés	Voie orale
Espagne	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Dobupal 37,5 mg comprimidos	37,5 mg	Comprimés	Voie orale
Espagne	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Dobupal 50 mg comprimidos	50 mg	Comprimés	Voie orale
Espagne	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Dobupal 75 mg comprimidos	75 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor	25 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor	37,5 mg	Comprimés	Voie orale

Royaume-Uni	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor	50 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Efexor	75 mg	Comprimés	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS
PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE L'EFEXOR ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

L'Efexor a été ajouté à la liste des produits pour l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), proposée par le Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (humain) (CMD(h)), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres de l'UE concernant l'autorisation du médicament indiqué ci-dessus (et ses dénominations associées), la Commission européenne a notifié le Secrétariat du CHMP/EMEA d'une saisine officielle en vertu de l'article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée afin de résoudre les divergences contenues dans les RCP autorisés au niveau national et de les harmoniser au sein de l'UE.

Les sections suivantes détaillant les informations sur le médicament ont été traitées pendant la présente procédure d'harmonisation.

Section 4.1 du RCP - Indications thérapeutiques

À la demande de la Commission européenne, la section 4.1 du résumé des caractéristiques du produit a été harmonisée en ajoutant les indications thérapeutiques suivantes tel que formulé et décrit ci-dessous:

- «*traitement des épisodes dépressifs majeurs*», sans inclure les références à l'anxiété associée, étant donné que les études portant sur l'effet anxiolytique de la venlafaxine ont révélé la difficulté de distinguer l'anxiété du trouble dépressif associé;

- «*prévention contre la récurrence des épisodes dépressifs majeurs*», qui a été confirmée par les données cliniques fournies. (L'indication de la «*prévention contre la rechute de dépression*» a été exclue étant donné que l'indication de la rechute est incluse lors de l'octroi de l'approbation de l'indication des épisodes dépressifs majeurs conformément aux directives de l'UE). Une minorité de membres du CHMP a considéré que la présente indication devait être supprimée de la section 4.1 et que la section 4.2, devait inclure une déclaration indiquant qu'un traitement de longue durée peut également s'avérer nécessaire pour la prévention contre la récurrence des épisodes dépressifs majeurs.

Section 4.2 du RCP - Posologie et mode d'administration

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'harmoniser les textes suivants du RCP relatifs à la posologie:

- la limitation de la durée du traitement à une dose maximale de 375 mg par jour pendant 4 semaines ;
- les différences dans la dose quotidienne maximale recommandée.

Épisodes dépressifs majeurs: le CHMP a considéré que la dose maximale de 375 mg par jour d'Efexor est sûre et efficace pour un traitement de longue durée et a recommandé qu'elle soit approuvée sans limitation de durée dans le RCP harmonisé.

Utilisation chez les patients âgés: une nouvelle formulation sur l'utilisation du médicament chez les patients âgés a été approuvée dans le RCP suite à des données cliniques publiées révélant le risque d'insuffisance rénale et la probabilité de changements au niveau de la sensibilité et l'affinité des neurotransmetteurs en vieillissant. Il a été convenu «qu'aucune modification de dose spécifique ne s'avère nécessaire compte tenu de l'âge du patient uniquement». Cependant, il a été recommandé dans le RCP harmonisé de traiter les patients âgés avec précaution, d'utiliser la dose minimale efficace et de surveiller de près les patients âgés si une augmentation de la dose s'avérait nécessaire.

Utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans: il a été convenu que «*la venlafaxine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans*». En outre, une déclaration a été ajoutée dans le RCP harmonisé mettant en avant le fait que les études contrôlées chez les enfants n'ont démontré aucune efficacité de la venlafaxine dans l'indication du «trouble dépressif majeur».

Utilisation chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique: il a été convenu de recommander dans le RCP que le dosage soit individualisé afin de résoudre le problème de la variabilité de la clairance entre les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Utilisation chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale: il a été convenu que l'individualisation du dosage pourrait être souhaitable et, par conséquent, ce concept a été introduit dans le texte pour harmonisation du RCP.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine: suite à la proposition d'inclusion d'un texte dans le RCP sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) / inhibiteurs sélectifs de la recapture de la norépinephrine (ISRN) (sections 4.2, 4.4 et 4.8) révisé par le Groupe de travail européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP), il a été convenu d'incorporer ce texte dans le RCP harmonisé.

Section 4.3 du RCP - Contre-indications

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été prié d'harmoniser la section 4.3, pour laquelle il était impératif d'évaluer les différences suivantes entre les RCP:

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO);
- la sécurité cardiovasculaire;
- l'hypertension non contrôlée.

Le point de vue du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est que l'association de tous les IMAO et de la venlafaxine doit être contre-indiquée. Cependant, le CHMP a considéré que seuls les IMAO non-sélectifs et irréversibles devaient être contre-indiqués et qu'une mise en garde très claire dans les sections 4.4 et 4.5 du RCP serait suffisante pour les IMAO réversibles. Les modifications exprimant l'opinion du CHMP ont été apportées au RCP.

Un nouveau rapport d'étude a été fourni, concluant que l'utilisation de la venlafaxine n'était pas associée à un risque excessif de mort subite cardiaque par rapport aux ISRS fluoxétine et citalopram ou à la dusolépine chez les patients en état de dépression ou d'anxiété. Concernant la sécurité cardiovasculaire, il a été convenu qu'une contre-indication n'était pas justifiée et qu'il suffisait de revoir la formulation de la section 4.4.

Le point de vue du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est qu'une contre-indication chez les patients souffrant d'hypertension non contrôlée n'était pas justifiée. Étant donné que de sévères mises en garde recommandant le suivi de la pression artérielle chez tous les patients avant le début du traitement étaient incorporées dans la section 4.4, le CHMP a estimé qu'une contre-indication chez les patients atteints d'hypertension non contrôlée n'était pas justifiée.

Section 4.4 du RCP - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'harmoniser la section 4.4, pour laquelle il était impératif d'évaluer les différences suivantes entre les RCP:

- la mention de rapports d'agressivité liés au commencement et à l'arrêt du traitement;
- le traitement des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans, que le CHMP avait recommandé d'inclure dans la section 4.4 du RCP en 2005 (décision de la Commission datée du 19-08-2005).

Concernant les rapports d'agressivité, il a été convenu d'inclure une formulation indiquant que les patients pouvaient éprouver une agressivité au début, aux ajustements de doses et à l'arrêt du traitement par la venlafaxine.

Il a également été convenu d'introduire une mise en garde à la section 4.4 sur l'utilisation de l'Efexor pour le traitement des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Section 4.5 du RCP - Interactions médicamenteuses et autres interactions

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'harmoniser la section 4.5 du RCP, pour laquelle il était impératif d'évaluer les différences suivantes entre les RCP:

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché souhaitait que tous les IMAO soient contre-indiqués alors que le CHMP considérait que seuls les IMAO non sélectifs et irréversibles devaient être contre-indiqués et qu'une mise en garde très claire dans la section 4.5 du RCP serait suffisante pour les IMAO réversibles. Les modifications exprimant l'opinion du CHMP ont été apportées au RCP. Il est indiqué dans le texte harmonisé de la section 4.4 que les IMAO non sélectifs ne doivent pas être administrés sur une base concomitante, et que l'administration des IMAO réversibles et sélectifs, tels que le moclobémide, n'est pas recommandée en association avec la venlafaxine en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

Section 4.8 du RCP - Effets indésirables

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'identifier les différences entre les événements indésirables indiqués dans les RCP autorisés au niveau national et la fiche technique CDS (Core Data Sheet) du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et d'organiser la section 4.8 conformément à la base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a complété tant l'évaluation des troubles urinaires que celle de l'apparition d'hémorragies gastro-intestinales, et a accepté de les ajouter à la liste des effets indésirables. L'instabilité psychomotrice a également été ajoutée à la liste des effets indésirables. Après révision, il a été décidé d'y ajouter les frissons, la confusion mentale, la dépersonnalisation, les maux de tête, les troubles du cycle menstruel, les palpitations et la pollakiurie. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas accepté la formulation du RCP approuvée par le PhVWP/CMD(h) sur tous les antidépresseurs dans la section 4.8, étant donné que les idées suicidaires ne sont pas considérées comme un effet indésirable chez les patients adultes, mais a accepté de respecter l'étiquetage de classement obligatoire.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- le motif de la saisine était l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice,

- les résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été évalués en se basant sur la documentation soumise et sur la discussion scientifique au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice sont définis à l'annexe III pour l'Efexor et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 25 mg comprimés
Efexor et noms associés (voir Annexe I) 37.5 mg comprimés
Efexor et noms associés (voir Annexe I) 50 mg comprimés
Efexor et noms associés (voir Annexe I) 75 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Episodes dépressifs majeurs

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération immédiate est de 75 mg /jour répartis en deux ou trois prises à prendre au cours du repas. 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 palier 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.

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 de moins de 18 ans.

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.

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les comprimés à libération immédiate de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe.

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.

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 (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 d'Efexor 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, telles que les inhibiteurs des MAO, pouvant affecter le fonctionnement des neurotransmetteurs sérotoninergiques (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).

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 pré-existante 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'arythmie cardiaque fatale ont été rapportés avec la venlafaxine, en particulier lors de surdosage. 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.

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. Le risque de saignements cutanéomuqueux, y compris hémorragies gastro-intestinales, 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 chlorhydrate de venlafaxine et de produits amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour perdre du poids, seul 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 ou après interruption du traitement) chez approximativement 35% 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 la venlafaxine. Celle-ci peut augmenter le risque de caries dentaires et les patients doivent être informés de l'importance de l'hygiène dentaire.

Intolérance au lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

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 non sélectif, réversible (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 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 tramadol, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (incluant les IMAO), ou les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane).

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.

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 toutes substances agissant sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.

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 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. Ces données doivent être prises en compte chez les patients traités par une association d'imipramine et de venlafaxine. 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 C_{max} 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 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.

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. 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 Efexor doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement par Efexor 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 ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
-----------------------	----------------------	-----------------	---------------------	-------------	-------------------------------

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Hématologique/ Lymphatique			Ecchymoses, Hémorragie gastro- intestinale		Saignements muqueux, Allongement du temps de saignement, Thrombocytopé- nie, Dyscrasies, (incluant agranulocytose, anémie arégénérative, neutropénie et pancytopénie)
Métabolique/ Nutritionnel		Augmentation de la cholestérolémie, Perte de poids	Prise de poids		Anomalie du bilan hépatique, Hyponatrémie, Hépatite, Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), Augmentation de la prolactine
Nerveux	Sécheresse buccale (10,0%), Céphalées (30,3%)*	Rêves anormaux, Diminution de la libido, Sensations vertigineuses, Augmentation du tonus musculaire (hypertonie), Insomnie, Nervosité, Paresthésie, Sédation, Tremblements, Confusion, Dépersonnalisatio- n	Apathie, Hallucinations, Myoclonies, Agitation, Troubles de la coordination et de l'équilibre	Akathisie/ Agitation psychomotri- ce, Convulsions , Accès maniaque	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN), Syndrome sérotoninergique, Délire, Réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinésies), Dyskinésie tardive, Idées et comportements suicidaires**
Sensoriel		Troubles de l'accommodation, Mydriase, Troubles visuels	Sensation d'altération du goût, Acouphènes		Glaucome à angle fermé

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Cardiovasculaire		Hypertension, Vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur /vasomotrices), Palpitations	Hypotension orthostatique, Syncope, Tachycardie		Hypotension, Allongement du QT, Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes)
Respiratoire		Bâillements			Éosinophilie pulmonaire
Digestif	Nausées (20,0%)	Perte d'appétit (anorexie), Constipation, Vomissements	Bruxisme, Diarrhées		Pancréatite
Cutané	Hypersudation (incluant sueurs nocturnes) [12,2%]		Eruption, Alopécie		Érythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Prurit, Urticaire
Musculo-squelettique					Rhabdomyolyse
Urogénital		Troubles de l'éjaculation/de l'orgasme (hommes), Anorgasmie, Trouble érectile (impuissance), Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Pollakiurie	Trouble de l'orgasme (femmes), Rétention urinaire		
Organisme dans son ensemble		Asthénie (fatigue), Frissons	Réaction de photosensibilité		Anaphylaxie

* Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées est de 30,3 % dans le groupe venlafaxine versus 31,3 % dans le groupe placebo.

** 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).

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, 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.

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 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 un 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'hémo perfusion et l'exanguino-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 Antidépresseurs - code ATC : NO6A X16

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 β -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 α_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.

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 ± 2 heures et 11 ± 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 heures et $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Populations particulières

Âge 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 carcinogénicité. 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

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

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

{JJ/MM/AAA}

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

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

ETUI/FLACON/PILULIER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 25 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Pour plus d'informations, voir la notice.

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

[A compléter au niveau national]

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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

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

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

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

ETUI/FLACON/PILULIER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 37.5 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Pour plus d'informations, voir la notice.

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

[A compléter au niveau national]

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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

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

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

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

ETUI/FLACON/PILULIER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 50 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Pour plus d'informations, voir la notice.

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

[A compléter au niveau national]

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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

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

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

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

ETUI/FLACON/PILULIER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 75 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Pour plus d'informations, voir la notice.

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

[A compléter au niveau national]

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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

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

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU FILM THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 25 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU FILM THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 37.5 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU FILM THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 50 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU FILM THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 75 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Efexor et noms associés (voir Annexe I) 25 mg comprimés
Efexor et noms associés (voir Annexe I) 37.5 mg comprimés
Efexor et noms associés (voir Annexe I) 50 mg comprimés
Efexor et noms associés (voir Annexe I) 75 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Venlafaxine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Efexor et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efexor
3. Comment prendre Efexor
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Efexor
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'EFEXOR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Efexor 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.

Efexor est un traitement destiné aux adultes présentant une dépression. Un traitement adapté d'une dépression 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 EFEXOR

Ne prenez pas Efexor

- Si vous êtes allergique à la venlafaxine ou à l'un des autres composants contenus dans Efexor.
- 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 en

association avec certains autres médicaments, notamment Efexor peut provoquer des effets indésirables graves, voire mettant en jeu le pronostic vital. De même, vous devrez attendre au moins 7 jours après l'arrêt d'Efexor avant de prendre un IMAO quelconque (voir aussi les rubriques « Syndrome sérotoninergique » et « Prise d'autres médicaments »).

Faites attention avec EFEXOR

- Si vous utilisez d'autres médicaments qui, pris en même temps qu'Efexor, pourraient augmenter le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir la rubrique « Prise d'autres médicaments »).
- 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 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.
- 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.

Efexor peut provoquer une sensation d'agitation ou d'incapacité à rester assis ou debout tranquillement. 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 Efexor.

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 devez donc porter une attention particulière à votre hygiène dentaire.

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

Efexor 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 Efexor à des patients de moins de 18 ans si il/elle décide que c'est dans l'intérêt du patient. Si votre médecin a prescrit Efexor 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 d'Efexor 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 d'Efexor n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre Efexor 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 (IMAO : voir la rubrique « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efexor »)
- Syndrome sérotoninergique :
- Le syndrome sérotoninergique, qui peut mettre en jeu le pronostic vital (voir la rubrique « Effets Indésirables Eventuels »), peut survenir au cours d'un traitement par venlafaxine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments par exemple :
- Les triptans (utilisés pour la migraine)
- Les médicaments 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 (utilisé contre la douleur)
- 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 signes et symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent associer par exemple : instabilité psychomotrice, 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.

Les médicaments suivants peuvent également interagir avec Efexor 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)

Aliments et boissons

Efexor doit être pris au cours d'un repas (voir rubrique la 3 « COMMENT PRENDRE EFEXOR »).

Vous devez éviter de consommer de l'alcool pendant votre traitement par Efexor.

Grossesse et allaitement

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

Si vous prenez Efexor pendant la grossesse, informez-en votre sage-femme et/ou votre médecin, car votre bébé est susceptible de présenter certains symptômes à la naissance. Ces symptômes surviennent généralement pendant les premières 24 heures suivant la naissance. Ils comprennent des problèmes d'alimentation et des troubles respiratoires. Si votre bébé présente ces symptômes à la naissance et qu'ils vous paraissent préoccupants, contactez votre médecin et/ou votre sage-femme, qui sauront vous conseiller.

Efexor passe dans le lait maternel. Vous devez en discuter avec votre médecin si vous allaitez. Il existe un risque d'effet sur le bébé. Vous devrez, par conséquent, en discuter avec votre médecin, et il/elle décidera s'il y a lieu pour vous d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par EFEXOR.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains excipients d'Efexor

[A compléter au niveau national]

3. COMMENT PRENDRE EFEXOR

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie initiale habituellement recommandée est de 75 mg par jour, répartie en plusieurs doses, deux à trois fois 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.

Prenez Efexor chaque jour, à peu près à la même heure, indifféremment le matin et le soir. Efexor 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 d'Efexor pourrait nécessiter une adaptation.

N'arrêtez pas de prendre Efexor sans l'avis de votre médecin (voir la rubrique « Si vous arrêtez le traitement par Efexor »).

Si vous avez pris plus d'Efexor que vous n'auriez dû

Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris une posologie d'Efexor 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 Efexor

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. Ne prenez pas plus au cours d'une journée que la posologie d'Efexor qui vous a été prescrite pour une journée.

Si vous arrêtez de prendre Efexor

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 d'Efexor, il/elle pourra vous demander de réduire peu à peu votre posologie, avant d'arrêter complètement le traitement. Des effets indésirables peuvent survenir à l'arrêt d'Efexor surtout lorsqu'Efexor 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 Efexor. Si vous présentez l'un de ces symptômes ou d'autres symptômes gênants, demandez conseil auprès de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Efexor 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 d'Efexor. 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).

Effets indésirables graves

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

- 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.
- Syndrome de sevrage (voir la rubrique « Comment prendre EFEXOR, Si vous arrêtez le traitement par Efexor »).

Liste complète des effets indésirables

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

Très fréquent	Concerne plus d'1 patient sur 10
Fréquent	Concerne 1 à 10 patients sur 100
Peu fréquent	Concerne 1 à 10 patients sur 1000
Rare	Concerne 1 à 10 patients sur 10 000
Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- **Affections hématologiques**

Peu fréquent : bleus ; selles (fèces) noires et d'aspect goudronneux, pouvant être un signe de saignements internes

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

- **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquent : perte de poids ; augmentation du cholestérol

Peu fréquent : prise de poids

Fréquence indéterminée : légère augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, diminution de la quantité de sodium dans le sang, démangeaisons, jaunisse (coloration en jaune de la peau ou des yeux), urines foncées, ou symptômes pseudo-grippaux, qui sont les symptômes d'une inflammation du foie (hépatite) ; confusion ; rétention d'eau excessive ; sécrétion anormale de lait (en dehors des périodes d'allaitement)

- **Affections du système nerveux**

Très fréquent : bouche sèche ; maux de tête

Fréquent : rêves anormaux ; baisse de la libido ; sensations vertigineuses ; augmentation du tonus musculaire ; insomnie ; nervosité ; sensations de picotements ; sédation ; tremblements ; confusion ; sensation d'être séparé (ou détaché) de vous-même et de la réalité

Peu fréquent : absence de sentiment ou d'émotion ; hallucinations ; mouvement involontaire des muscles ; agitation ; troubles de la coordination et de l'équilibre

Rare : sensation d'agitation ou incapacité à rester assis ou debout tranquillement ; convulsions ou crises convulsives, sensation de surexcitation ou d'euphorie

Fréquence indéterminée : 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 ; désorientation et confusion souvent accompagnées d'hallucinations (délire) ; raideur, spasmes et mouvements involontaires des muscles ; idées d'auto-agression (agression envers vous-même) ou de suicide

- **Troubles de la vue et de l'audition**

Fréquent : vision trouble

Peu fréquent : sensation d'altération du goût, bourdonnements d'oreilles

Fréquence indéterminée : douleur sévère de l'œil et diminution de la vision ou vision trouble

- **Affections cardiaques ou circulatoires**

Fréquent : augmentation de la pression artérielle ; bouffées vasomotrices palpitations

Peu fréquent : sensations vertigineuses (particulièrement en se levant trop rapidement), évanouissement, battements cardiaques rapides.

Fréquence indéterminée : baisse de la pression artérielle ; rythme cardiaque anormal, rapide ou irrégulier, pouvant conduire à un évanouissement

- **Troubles respiratoires**

Fréquent : bâillement

Fréquence indéterminée : 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)

- **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent : nausées

Fréquent : perte d'appétit ; constipation ; vomissements

Peu fréquent : grincement de dents ; diarrhées

Fréquence indéterminée : douleurs abdominales et dorsales sévères (pouvant indiquer un trouble grave au niveau de l'intestin, du foie ou du pancréas)

- **Affections de la peau**

Très fréquent : transpiration (incluant des sueurs nocturnes)

Peu fréquent : éruption, perte de cheveux anormale

Fréquence indéterminée : éruption cutanée pouvant conduire à la formation de grosses bulles et à un décollement de la peau ; démangeaisons ; éruption légère

- **Affections musculaires**

Fréquence indéterminée : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée (rhabdomyolyse)

- **Affections des voies urinaires**

Fréquent : difficultés à uriner ; besoin plus fréquent d'uriner

Peu fréquent : incapacité à uriner

- **Affections de la reproduction et de la sexualité**

Fréquent : trouble de l'éjaculation/orgasme (hommes) ; absence d'orgasme, trouble érectile (impuissance) ; troubles menstruels tels qu'une augmentation des saignements ou des saignements irréguliers

Peu fréquent : trouble de l'orgasme (femmes)

- **Troubles généraux**

Fréquent : fatigue (asthénie) ; frissons

Peu fréquent : sensibilité à la lumière du soleil

Fréquence indéterminée : gonflement du visage ou de la langue, souffle court ou difficulté à respirer, souvent avec éruptions cutanées (il peut s'agir d'une réaction allergique grave)

Efexor 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, Efexor peut réduire la fonction plaquettaire dans votre 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 Efexor depuis longtemps.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EFEXOR

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

Ne pas utiliser Efexor après la date de péremption mentionnée sur l'étiquetage.

[A compléter au niveau national]

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Efexor

La substance active est la venlafaxine.

[A compléter au niveau national]

Qu'est ce qu'Efexor et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Comprimé

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}
{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l’Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche	Efectin 50 mg -Tabletten
Chypre, Danemark, Finlande, Grèce, Islande, Irlande, Malte, Norvège, Poyume-Uni	Efexor
France	Effexor Trevilor
Allemagne	Trevilor Tabletten 25 mg Trevilor Tabletten 37.5 mg Trevilor Tabletten 50 mg Trevilor Tabletten 75 mg
Italie	Efexor Faxine
Espagne	Vandral 37.5 mg comprimidos Vandral 50 mg comprimidos Vandral 75 mg comprimidos

*[Veillez noter que tous les produits listés et dosages peuvent ne pas être disponibles.]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]