

# TEDEMA 25<sup>®</sup> - TEDEMA 50<sup>®</sup>

## Venlafaxine

### 1. QU'EST-CE QUE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?

#### Forme pharmacologique :

- **TEDEMA 25 mg<sup>®</sup>** : comprimé rond, de diamètre 6 mm de couleur orange ; Boîte de 30 comprimés, sous plaquette thermoformée PVC transparent-Aluminium.
- **TEDEMA 50 mg<sup>®</sup>** : comprimé rond, de diamètre 8 mm de couleur orange ; Boîte de 30 comprimés, sous plaquette thermoformée PVC transparent-Aluminium.

#### Classe pharmacologique :

##### Antidépresseurs.

La venlafaxine et son métabolite principal sont des inhibiteurs puissants de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et faibles de la recapture de la dopamine

Composition : (par comprimé)

	TEDEMA 25 MG <sup>®</sup>	TEDEMA 50 MG <sup>®</sup>
PRINCIPE ACTIF :		
Venlafaxine (sous forme chlorhydrate)	25 mg (28,28 mg)	50 mg (56,56 mg)
EXCIPIENTS :	cellulose microcristalline, lactose monohydrate, carboxyméthylammonium sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium ; opadry blanc et opadry orange	q.s.p un comprimé

### 2. DANS QUELS CAS UTILISER TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.

#### 3. QUELS SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?

##### Contre-indications :

- Insuffisance hépatique comme à la venlafaxine.
- IMAO non sélectifs (pramipexole).
- Allaitement

##### Précautions :

- Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline et dopamine) par voie parentérale, IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), linéridine.

##### Mises en garde et précautions d'emploi :

- Risque suicidaire
- Comme lors de tout traitement par antidépresseur, le risque suicidaire chez les patients déprimés persiste en début de traitement, la levée de l'inhibition psychomotrice pouvant précéder l'action anti-dépresseive proprement dite du médicament.

Les patients traités par venlafaxine doivent être surveillés dans l'éventualité d'une aggravation de l'état clinique et d'un risque suicidaire, notamment au début du traitement et à l'occasion d'un changement de posologie. Le risque de tentative de suicide doit être pris en considération notamment chez tous les patients déprimés. Le rythme des renouvellements de la prescription devra être adapté en conséquence.

Surveillance de la pression artérielle pendant le traitement :  
Comme chez les patients épileptiques, une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant des antécédents de crises convulsives.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

Utilisation de la venlafaxine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement agressif et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux 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.

Précautions d'emploi :  
Comme chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électro-encéphalographique.

La venlafaxine sera utilisée avec prudence chez les patients à pression intra-oculaire élevée ou à risque de glaucome aigu à angle fermé, des cas de mydriase et de glaucome ayant été rapportés. Une surveillance étroite sera à effectuer.

En cas de virage maniaque, le traitement par venlafaxine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec précautions chez les patients présentant des antécédents personnels de troubles bipolaires.

Des conduites agressives peuvent survenir chez une faible proportion de patients ayant reçu un traitement par antidépresseurs, y compris par la venlafaxine, lors du traitement, de son arrêt ou de la réduction de la dose.

Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de conduites agressives.

La possibilité de survenue d'une hypothématémie, à fortiori lors de la co-prescription avec des médicaments susceptibles d'entraîner cette anomalie électrolytique, doit être connue, notamment chez le sujet âgé, surtout s'il est dénutri, et le cirrhotique.

Le risque de saignement cutané ou muqueux peut être augmenté lors d'un traitement par la venlafaxine. Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez les patients simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire tels que les AINS ou aspirine ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement.

Chez les patients hypertendus ou atteints de cardiopathies, il est recommandé de renforcer la surveillance clinique, la venlafaxine étant susceptible d'augmenter la fréquence cardiaque chez certains patients.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence. La posologie devra être réduite, en raison d'un allongement de la durée d'élimination.

Bien qu'il n'existe aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.

Comme avec d'autres antidépresseurs, un syndrome de sevrage peut survenir, nécessitant une diminution très progressive de la posologie et une surveillance du patient.

Alcalosie/agitation psychotrope :  
L'utilisation de la venlafaxine peut entraîner l'apparition d'une alcalosie, caractérisée par une agitation perçue comme déplaçante ou pénible et par le besoin d'être toujours en mouvement, auquel s'associe souvent une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation des doses peut être préjudiciable pour les patients qui développent ces symptômes.

#### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :

Grossesse :  
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet informatif sur l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations chez l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la venlafaxine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la venlafaxine pendant la grossesse.

Avec certains IRS sous forme de comprimés, il est possible que les véhicules puissent utiliser des médicaments.

Chez le volontaire sain, la venlafaxine n'a entraînée aucune modification psychocomportementale. Cependant, comme avec tous les psychotropes, il sera conseillé au patient de s'assurer que le traitement est bien supporté avant d'exécuter certaines tâches telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

#### Interactions avec d'autres médicaments :

I. Associations Contre-indiquées :  
IMAO non sélectifs (pramipexole) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique<sup>1</sup>. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par la venlafaxine, et d'un mois une semaine entre l'arrêt de la venlafaxine et le début du traitement par l'IMAO

<sup>1</sup> Syndrome sérotoninergique : Certains surdosages ou certains médicaments (trifluim) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement localisée), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :  
• psychique (agitation, confusion, hypomanie),  
• moteur (myoclonies, tremblements, hyperreflexie, rigidité, hyperactivité),  
• végétatif (typho ou hypertension, tachycardie, frissons, sueurs, hyperthermie, éventuellement coma),  
• digestif (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

2- Associations nécessitant des précautions d'emploi :  
• Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine), dans les cas d'une action par voie parentérale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique)  
• IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique<sup>1</sup> (cf supra). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.  
• Linéridine : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique<sup>1</sup> (cf supra). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

3- Associations nécessitant des précautions d'emploi :  
• Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine) : adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale ; hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique)  
• IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique<sup>1</sup> (cf supra). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

4- COMMENT PRENDRE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?  
Posologie et mode d'administration :

• Posologie :  
Adulte :  
• Dépressions, en traitement ambulatoire, la posologie initiale est habituellement de 75 mg/jour (en 2 ou 3 prises). Après deux semaines, si nécessaire, elle peut être élevée jusqu'à 150 mg/jour (en 2 ou 3 prises).  
• Dans les formes de dépression dite « sévères », la posologie quotidienne recommandée est de 150 à 225 mg. Elle peut être augmentée jusqu'à 300 mg par jour, en fonction de la réponse clinique. Dans ces cas, la posologie sera administrée en 3 prises quotidiennes et l'augmentation des doses sera par paliers, tous les 2 ou 3 jours, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement.

Après la levée de la réponse thérapeutique souhaitée, le traitement pourra être progressivement diminué jusqu'à la posologie minimale compatible avec le maintien de l'efficacité et une bonne tolérance. La posologie maximale autorisée est de 375 mg/jour.

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique :  
• Insuffisance rénale, la posologie devra être réduite. Cette réduction sera de 50 % si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min.  
Le produit ne doit pas être administré pendant une séance de dialyse.

• Insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie devra être réduite de moitié.  
Une réduction de plus de 50 % pourra être nécessaire chez certains patients.

Surveillance :  
Tenir compte de la réduction de la filtration glomérulaire fréquemment rencontrée ; de plus, comme avec tout antidépresseur, la vigilance s'impose lors de l'instauration du traitement ou de l'aménagement de la posologie.

• Durée de traitement :  
Le traitement des épisodes dépressifs majeurs nécessite généralement une prescription médicamenteuse continue de plusieurs mois, il convient d'en réévaluer périodiquement et au cas par cas les modalités.

• Arrêt du traitement :  
Lors de l'arrêt d'un traitement par venlafaxine, il est recommandé de procéder à une diminution progressive de la posologie afin de prévenir la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage : ainsi, au-delà d'un traitement de 6 semaines, cette diminution se fera en 2 semaines au patient. Le période de décroissance pourra dépendre de la dose, de la durée du traitement et du patient lui-même. Il sera conseillé au patient de ne pas interrompre de lui-même le traitement.

• Mode d'administration :  
TEDEMA devra être toujours pris par voie orale, au cours d'un repas.

Surdosage :  
Des cas de surdosage en venlafaxine ont été rapportés principalement lors d'intoxication polymédicamenteuse et/ou avec de l'alcool. Ils peuvent se traduire par : modifications de l'ECG (allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QTc), augmentation des QRS, troubles du rythme (bradycardie, hypotension, vertiges, troubles de la conscience (allant de la somnolence au coma), convulsions.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la venlafaxine.

Lors d'un surdosage, le traitement est symptomatique et peut comporter notamment le lavage gastrique (s'il peut être effectué rapidement après l'ingestion ou chez des patients symptomatiques), éventuellement complété par l'administration de charbon actif afin de limiter l'absorption du produit.

En cas de typho, le traitement est symptomatique et ne sont pas recommandés en cas de risque de fausse-route. Une surveillance cardiovasculaire, respiratoire, neurologique et des signes vitaux s'impose.

La diurèse forcée, l'hémodialyse, l'héparinisation ou l'exsangue transfusionnel n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. La venlafaxine et son métabolite, la O-déméthylvenlafaxine, ne sont pas dialysables.

5. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS DE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?  
Les effets indésirables cliniques les plus fréquents sont :

• Les effets indésirables les plus fréquents sont :  
• Nausées, vomissements, diarrhée, troubles de la bouche, insomnie, somnolence, nervosité, asthénie, hypersudation (notamment nocturne), troubles de l'éjaculation et de l'orgasme.

• Une élévation de la pression artérielle, systolique et diastolique, peut être observée sous venlafaxine. Discrète à des doses thérapeutiques à 200 mg par jour, l'incidence de sa survenue est alors similaire à celle observée avec les antidépresseurs imipraminiques ; aux doses supérieures, en particulier de 300 à 375 mg par jour, cette élévation est plus sensible.

Des élévations du taux de cholestérol ont été observées, notamment en cas d'administration prolongée et/ou à fortes doses.

Les effets indésirables cliniques observés à une moindre fréquence sont :

• Douleurs abdominales, troubles digestifs, diarrhée, flatulences, vomissements, pertes de poids, exceptionnellement prise de poids.

• Céphalées, vertiges, agitation, agressivité, délire, tremblements, parésies, rêves anormaux ;

• Convulsions ;

• Médiastin, troubles de l'accommodation ;

• Pollakiurie, dysurie, rétention urinaire ;

• Hypotension, hypotension orthostatique, palpitations, poussées de vasodilatation ;

• Diminution de la libido, impuissance ;

• Éruptions cutanées (y compris maculopapules, érythèmes, prurits, saignements cutanéo-muqueux) ; des cas exceptionnels d'érythème polymorphe ont été rapportés ;

• Allergie ;

• Les effets indésirables peu fréquents sont : Acouphènes

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été exceptionnellement observés en association.

Les effets indésirables rares sont : Élévations de transaminases hépatiques et hépatites. En cas d'anomalie de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement s'impose. Il entraine le plus souvent un retour à la normale ; Hypothématémie ; Akathisie ;

• Les effets indésirables très rares sont :  
• Leucopénies, neutropénies et pancypoténies ;

• Augmentations de la prolactine ;

• Manifestations extra-pyramidales (incluant dystonies et dyskinesies tardives ou non) ;

• Pancréatite

• Urticaire

• Glaucome à angle fermé.

Les symptômes de sevrage suivants ont été observés lors de l'arrêt brutal ou progressif du traitement ou lors de la diminution de la posologie : anxiété, agitation, sensations vertigineuses, convulsions, troubles du sommeil, asthénie, parésies, céphalées, acouphènes, nausées

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :  
• Lévée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire  
• Inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;

• Réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;

• Manifestations paroxystiques d'angoisse ;

#### 6. COMMENT CONSERVER TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?

À conserver dans un endroit sec à une température ne dépassant pas 25°C.

#### 7. QUELS SONT LES CONDITIONS DE DELIVRANCE DE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?

LISTE I, sans prescription médicale.

#### 8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'AMM DE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> et TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> :

Présentation	N° d'AMM
TEDEMA 25 mg <sup>®</sup> Boîte de 30 comprimés pelliculés	923 354 1
TEDEMA 50 mg <sup>®</sup> Boîte de 30 comprimés pelliculés	923 354 2

#### Ceci est un médicament.

- Un médicament est un produit mais pas comme les autres.
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qui vous a prescrit, suivez les conseils de votre pharmacien.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ses indications et ses contre-indications.
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.
- N'en prenez pas, n'augmentez pas les doses sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

Les Laboratoires MEDIS - S.A.

Route de Tunis KM 7 - BP206 - 8000 Nabeul - Tunisie

Tél. (216) 72 235 006 Fax: (216) 72 235 106

Medis

Code N00057 V00

# TEDEMA 25<sup>®</sup> - TEDEMA 50<sup>®</sup>

## Venlafaxin

### 1. WHAT ARE TEDEMA 25<sup>®</sup> AND TEDEMA 50<sup>®</sup> ?

#### Pharmaceutical form :

- TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> : circular, 6mm diameter and orange coloured tablet. Box of 30 tablets. Transparent aluminium PVC blister.
- TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> : circular, 8mm diameter and orange coloured tablet. Box of 30 tablets. Transparent aluminium PVC blister.

#### Pharmaco-therapeutic class :

Antidepressant.  
Venlafaxin and its principal metabolite are potent inhibitors of serotonin and noradrenalin reuptake and are weak inhibitors of dopamine reuptake.

#### Composition

One tablet contains :

	TEDEMA 25 <sup>®</sup>	TEDEMA 50 <sup>®</sup>
Active ingredient:		
Venlafaxin (as hydrochloride)	25 mg (28.28 mg)	50 mg (56.56 mg)
Excipients	Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, sodium carboxymethyl starch (hydrolysed colloidal silica), magnesium stearate, white and orange opacify ..... s.g. for one tablet	

### 2. IN WHICH CASE CAN TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> BE USED ?

Major depression episodes (characterized depression), including severe episodes in hospitalized patients  
3. WHAT IS NECESSARY TO BE KNOWN BEFORE TAKING TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?

#### Contraindications :

##### Absolute :

- Known hypersensitivity to venlafaxin.

- Non selective MAOI (pramipexole).

- Breastfeeding

##### Relative :

- Parenteral alpha and beta sympathomimetic agents (adrenalin, noradrenalin and dopamine)

- A selective MAOI (moclobemide, toloxaton)

- linezolid

Warnings and precautions of use :

Warnings :

- Suicidal risk: as with all antidepressant treatment, the suicide risk in depressed patients, increases during the starting period of treatment, the release of the psychomotor inhibition can precede the antidepressant action of the drug.

- Patients treated with venlafaxin should be monitored for the possible worsening of the clinical condition, especially in the starting period of treatment and at any dosage changes. The risk of suicidal attempt should be taken into the account, especially in depressed patients. The rhythm of renewal of prescription should be adapted consequently

- Monitoring of the blood pressure during the treatment: a dose dependent rise of the blood pressure can occur with venlafaxin, a monitoring of the blood pressure is necessary in course of treatment, especially at doses equal or higher than 200mg. A pre existing hypertension should be equilibrated before starting the treatment with venlafaxin.

- In case of pharmacodependence history, it is important to monitor the manifestations of drug abuse or misuse.

- The depression recurrence prevention concerns the patients who presented at least three severe or moderate major depression episodes (including the current under treatment episode)

- Because of the presence of lactose, this drug is contraindicated in case of congenital galactosemia, galactose and glucose malabsorption syndrome or lactase deficiency

- Use in children and adolescents under 18 years: the use of venlafaxin is not advised in children and adolescents aged of less than 18 years. Suicide behaviour (suicide attempts and thoughts) and hostile acts (especially aggressivity, opposition and anger) are more frequently observed during the clinical studies in children and adolescents treated with antidepressants compared to those under placebo. If the decision to treat, in case of clinical necessity, is taken, the patient should be carefully monitored in aim to detect the suicide symptoms apparition. In addition, we do not dispose of data on term tolerance data in children and adolescents under concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development.

Precautions of use :

- In epileptic and with history of epilepsy patients, it is necessary to reinforce the clinical and electric monitoring. The seizures occurrence imposes the treatment withdrawal.

- Venlafaxin will be used carefully in patients with intra-ocular hypertension or those with high risk of acute angle closure glaucoma, cases of mydriasis and glaucoma were being reported. A close monitoring is necessary.

- In case of evident manic change, the treatment with venlafaxin should be stopped, and a sedative neuroleptic prescribed.

- As with other antidepressants, venlafaxin should be used with caution in patients with bipolar disorders history.

- Aggressive behaviour can occur in some patients who received antidepressants, including venlafaxin, in course of treatment, it is withdrawal or dose reduction.

As with other antidepressants, venlafaxin should be used with caution in patients with aggressive behaviour history.

- The possibility of hyponatremia, especially in patients receiving concomitantly drugs susceptible to reduce blood sodium, is to be known, mainly in the elderly with demineralion and patients with cirrhosis.

- The risk of cutaneous or mucosal bleeding can be elevated with venlafaxin. A particular attention is recommended in patients with haemostatic anomalies and in patients concomitantly treated with oral anticoagulants, drugs acting on platelets function such as NSAIs and aspirin or drugs that may increase the risk of bleeding.

- In patients with hypertension or cardiopathy, it is recommended to reinforce the clinical monitoring, venlafaxin may increase the heart pulse rate in some patients

- In case of renal or hepatic insufficiency, venlafaxin should be used with caution. The dose should be reduced because of the extension of the elimination time.

- There is no proven interaction with alcohol, it is, however, recommended, as with all psychotropic drugs, to avoid alcohol consumption

- As with other antidepressants, a withdrawal syndrome can occur and requires a progressive reduction of the doses and the patient's monitoring

- Alcoholic psychomotor agitation: the use of venlafaxin can induce akathisia, which is characterized by an agitation perceived as unpleasant or painful, and by the need to always be in movement. It is associated to the incapacity to sit down or to rest. These symptoms occur preferably during the first weeks of treatment. The increase of doses can be prejudicial to patients presenting these symptoms.

Use during pregnancy and breastfeeding :

**Pregnancy :** Studies in animal did not reveal any teratogenic effect.

In the absence of teratogenic effects in animals, a malformative effect in humans is not expected. In fact, and until the day of today, the substances responsible of malformations in humans had teratogenic effects in animals during the well performed studies in two species.

In clinic, currently, there are no sufficient pertinent data to evaluate an eventual malformative or foeto-toxic effect due to venlafaxin administrated during pregnancy.

In consequence, and by precautions mentioned, it is preferable not to use venlafaxin during pregnancy. With certain SRI used until the end of pregnancy or until delivery, the following effects were reported in neonate: irritability, tremor, consistent crying, alimention difficulties, sleep disorders... they can traduce a drug imregnation or a withdrawal syndrome. The time of apparition and the duration of these symptoms are theoretically depending on the product elimination half-life.

**Breastfeeding :** Because of a notable passage in the mother's milk, breastfeeding is contraindicated.

Effects on the ability to drive or to operate on machines : In healthy volunteers, venlafaxin did not induce any psycho-behavioural changes. It is advised, however, and as for any psychotropic product, to ensure that the treatment is well tolerated before executing some activities such as driving or using machines.

**Drug interactions :**

**1. Contraindicated combinations :**

- Non selective MAOI (pramipexole): serotoninergic syndrome risk\*. An interval of two weeks between the MAOI withdrawal and the venlafaxin starting and of one week between the venlafaxin withdrawal and the MAOI starting should be respected.

\* The serotoninergic syndrome: some overexposure and some drugs (lithium) can induce this syndrome justifying the treatment withdrawal.

This syndrome consists in the simultaneous or sequential apparition (sometimes brutally) of symptoms which can require a hospitalization, and can lead to death.

**These symptoms can be:**

- Psychic (agitation, confusion, hypomania)
- Motor (myoclonia, tremor, hyper-reflexivity, rigidity, hyperactivity)
- Vegetative (bypo or hypertension, tachycardia, frissons, sweating, hyperthermia, eventually coma)
- Digestive (diarrhea)

The strict respect of indicated doses constitutes an essential factor of prevention for this syndrome.

- A drug is a product but it is different from the other products.

- A drug is a product which acts on your health and its non appropriate consumption can expose you to danger.

- Rigorously respect your doctor's prescription and the mode of administration he prescribed. Follow your pharmacist's advices.

- Your doctor and your pharmacist know drugs, their indications and contra-indications.

- Do not stop on your own initiative the treatment during the prescribed period

- Do not retake, do not increase doses without consulting your doctor.

KEEP ANY DRUG OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

### 2. Non-advised combinations :

- Alpha and beta sympathomimetics (adrenalin, noradrenalin, dopamine), when used by parenteral route: paroxystic hypertension with possibility of rhythm disorders (sympathomimetic entry in the sympathetic fiber inhibition)

- A selective MAOI (moclobemide, toloxaton): risk of serotoninergic syndrome apparition (see above). If the combination can't be avoided, a strict monitoring is required. Start the combination with the minimal recommended doses.

- Linezolid: risk of serotoninergic syndrome apparition (see above). If the combination is necessary, a strict monitoring is required. Start the combination with the minimal recommended doses.

**3. Combinations requiring precautions of use :**

- Alpha and beta sympathomimetics (adrenalin, noradrenalin, and dopamine), use of adrenalin for local hemostasis by subcutaneous or gingival injection: paroxystic hypertension with possibility of rhythm disorders (sympathomimetic entry in the sympathetic fiber inhibition). A dose limitation is required: 0.1mg in 10 minutes or 0.3mg in 1 hour in adults, for example

**4. HOW TO USE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?**

**Dosage and mode of administration :**

• **Dosage :**

- Adults :

- Depression, ambulatory treatment: the initial dose is habitually 75mg/day (in 2 or 3 takings). After two weeks, the dose can be increased, if necessary, to 150mg/day (in 2 or 3 takings)

- Severe depression: the daily recommended dose is 150 to 225mg. It can be increased up to 350mg/day in hospitalized patients. In this case, the dose should be administered in 3 daily takings and the dose increases effectuated in stages of 2 or 4 days, depending on the efficiency and the tolerance

When the needed therapeutic response is obtained, the treatment can be progressively reduced to the minimal efficient and tolerated dose. The maximal authorized dose is 375mg/day.

- **In case of renal or hepatic insufficiency :**

- Renal insufficiency: the dose should be reduced. This reduction will be of 50% if the glomerular filtration rate is inferior to 30ml/min. The product should not be administered in the course of a dialysis session.

- Mild to moderate hepatic insufficiency: the dose should be reduced of 50%. A reduction of more than 50% can be required for some patients.

- **Elderly :**

The common reduction of the glomerular filtration rate should be taken into the account. In addition, and as for all the antidepressants, caution is required when starting treatment and at any dose modification.

• **Treatment duration :**

The treatment of the depression episodes generally requires a continuing medicamentous prescription for several months. It is important to periodically re-evaluate the treatment modalities.

• **Treatment withdrawal :**

The treatment with venlafaxin should be stopped progressively in aim to prevent the eventual apparition of a withdrawal syndrome. If the treatment is prolonged more than 6 weeks, this reduction should be performed within at least 2 weeks.

The reduction period depends on the dose, the treatment duration and the patient's condition. The patient should be advised not to interrupt the treatment by himself.

• **Mode of administration :**

TEDEMA is taken by oral route during meals.

• **Overdosage :**

Cases of overdosage with venlafaxin were reported, principally during medicamentous poly-intoxication and/or with alcohol. The symptoms reported are: ECG changes (QT allongement, bloc de brady, QRS activation) ; Sinus tachycardia and ventricular tachycardia ; Bradycardia; Hypotension ; Dizziness; Conscience disorders (sommolence, coma); Convulsions.

There is no specific antidote for venlafaxin.

In case of overdosage, the treatment is symptomatic and consists in a gastric wash (that should be performed rapidly after the ingestion), eventually completed by the administration of charcoal in aim to limit the drug absorption.

Provoked vomiting is not recommended because of the risk of being in the wrong track.

Cardio-vascular, respiratory, neurological and vital parameters monitoring is necessary.

Forced diuresis, hemodialysis, hemoperfusion or exsanguinotransfusion did not prove their efficiency.

Venlafaxin and its metabolites, the O-demethylvenlafaxin, are not dialyzable.

**5. WHAT ARE THE EVENTUAL UNDESIRABLE EFFECTS OF TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?**

**The more common undesirable clinical effects are :**

- Nausea, constipation, anorexia, dizziness, mouth dryness, insomnia, somnolence, nervousity, asthenia, hyper sweating (especially nocturnal), ejaculation and orgasm disorders.

- A systolic and diastolic blood pressure elevation can be observed with venlafaxin. This elevation is mild at doses inferior to 200mg/day and its incidence is similar to the one observed with imipraminic antidepressants. At higher doses, particularly from 300 to 375mg/day, this elevation is more sensible.

- Cholesterol levels increases were observed, particularly in case of prolonged treatment or high doses.

**The clinical undesirable effects observed less commonly are :**

- Abdominal aches, dyspeptic disorders, diarrhea, flatulence, vomiting, loss of weight, exceptional gain of weight.

- Headaches, anxiety, agitation, aggressivity, delirium, tremor, paraesthesia, abnormal dreams.

- Convulsions.

- Mydriasis, accommodation disorders.

- Prolakturia, dysuria, urine retention.

- Hypotension, orthostatic hypotension, palpitations, vasodilation episodes

- Libido diminution, impotency.

- Maculo-papulous or erythematous cutaneous eruptions (rash), pruritus, cutaneo-mucosal bleedings, cases of exceptional polymorphous erythema were reported.

- Alopecia.

**Non common undesirable clinical effects :**

- Tinnitus

- Serotoninergic syndrome, exceptionally observed in case of combination with other drugs.

**Rare clinical undesirable effects :**

- Elevations of liver transaminases and hepatitis. In case of abnormal liver function, discontinuation of treatment is needed. It most often involves a return to normal;

- Hypomania

- Akathisia.

- **Very Rare clinical undesirable effects :**

- Leukopenia, neutropenia, pancytopenia.

- Prolactin increase.

- Extra pyramidal manifestations (including dystonia and delayed or not dyskinesia).

- Pancreatitis.

- Urticaria.

- Angle closure glaucoma.

The following withdrawal syndrome symptoms were observed after brutal treatment stopping or after dose reduction: anxiety, agitation, dizziness sensations, convulsions, sleep disorders, asthenia, paraesthesia, headaches, Tinnitus, and nausea.

**Some undesirable effects are related to the depressive disease itself :**

- Closure of psychomotor inhibition, with risk of suicide

- Mood inversion with manic episodes apparition

- Delirium reactivation in psychotic patients

- Paroxystic manifestations of anxiety.

**6. HOW TO STORE TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?**

To be stored in a dry place and in a temperature less than 25°C.

**7. WHAT ARE THE DELIVERY CONDITIONS OF TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> ?**

List I, under medical prescription.

**8. PRESENTATION AND M.A. NUMBER OF TEDEMA 25 mg<sup>®</sup> AND TEDEMA 50 mg<sup>®</sup> :**

Specialty	Presentation	MA number
TEDEMA 25 <sup>®</sup>	Box of 30 film coated tablets	923 354 1
TEDEMA 50 <sup>®</sup>	Box of 30 film coated tablets	923 354 2

This is a drug

Les Laboratoires MEDIS - S.A.

Route de Tunis KM 7 - BP206 - 8000 Nabeul - Tunisie

Tél. (216) 72 235 006 Fax: (216) 72 235 106

Médis

Code N00057  
V00