

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venlafaxină Arena 37,5 mg comprimate

Venlafaxină Arena 50 mg comprimate

Venlafaxină Arena 75 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Venlafaxină Arena 37,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține venlafaxină 37,5 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină).

Venlafaxină Arena 50 mg comprimate

Fiecare comprimat conține venlafaxină 50 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină).

Venlafaxină Arena 75 mg comprimate

Fiecare comprimat conține venlafaxină 75 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Venlafaxină Arena 37,5 mg, comprimate

Comprimate rotunde, de culoare roz-piersică, cu diametrul de 7,1 mm și grosimea de 3,3 mm.

Venlafaxină Arena 50 mg, comprimate

Comprimate rotunde, de culoare roz-piersică, cu diametrul de 8,2 mm și grosimea de 3,4 mm.

Venlafaxină Arena 75 mg, comprimate

Comprimate rotunde, de culoare roz-piersică, cu diametrul de 11,1 mm și grosimea de 2,8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratatamentul tuturor tipurilor de depresie, incluzând depresia asociată cu simptome de anxietate.
- După obținerea unui răspuns terapeutic inițial, venlafaxina este indicată pentru prevenirea recurenței unor noi episoade.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie continuat pe o perioadă îndelungată, de câteva luni, chiar după obținerea răspunsului terapeutic.

Doza zilnică recomandată este de 75 mg venlafaxină, administrată în 2 prize a câte 37,5 mg venlafaxină,

în timpul meselor.

Dacă după 3-4 săptămâni de tratament, nu este obținut un răspuns terapeutic adecvat, doza zilnică poate fi crescută la 150 mg venlafaxină, administrată în 2 prize a câte 75 mg venlafaxină sau chiar la 225 mg venlafaxină, administrată în 3 prize, a câte 75 mg venlafaxină.

Creșterea dozelor trebuie efectuată treptat, la intervale de 4-14 zile. De asemenea, întreruperea tratamentului trebuie efectuată prin reducerea treptată a dozelor, timp de câteva săptămâni.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

În cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică moderată, datorită modificării unor parametri farmacocinetici, se recomandă ca dozele zilnice să fie individualizate. În general, este necesară reducerea dozelor zilnice cu până la 50%.

Nu există date suficiente care să susțină utilizarea venlafaxinei la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Vârstnici și pacienți cu tulburări cardiovasculare/hipertensiune arterială

La vârstnici și la pacienții cu tulburări cardiovasculare/hipertensiune arterială, se recomandă inițierea tratamentului cu doza minimă eficientă. La individualizarea dozelor, în cazul în care este necesară creșterea dozei, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Copii și adolescenți

Nu există suficiente date cu privire la utilizarea Venlafaxină Arena la pacienții cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Întreruperea tratamentului cu venlafaxină

Este cunoscut faptul că la utilizarea antidepresivelor, pot să apară simptome ale sindromului de întrerupere. În consecință, dacă durata tratamentului a fost mai mare de o săptămână, se recomandă întreruperea gradată a tratamentului, sub supraveghere medicală, pentru a reduce la minim riscul simptomelor sindromului de întrerupere. La pacienții care au utilizat venlafaxină mai mult de 6 săptămâni, se recomandă reducerea gradată a dozelor, pe o perioadă de cel puțin 2 săptămâni. În studiile clinice, doza zilnică a fost redusă cu 75 mg, la intervale de 1 săptămână. Timpul necesar pentru reducerea dozei poate varia în funcție de pacient, depinzând de doza utilizată și de durata tratamentului. Dacă după scăderea dozelor sau după întreruperea tratamentului, apar simptome care nu pot fi tolerate, se poate lua în considerare revenirea la dozele anterioare. Ulterior, doza poate fi din nou redusă, dar cu scăderi mai mici ale dozei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la venlafaxină sau la oricare dintre excipienți.
- Tratament cu inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) în desfășurare sau în primele 14 zile după terminarea acestuia. Tratamentul cu IMAO trebuie început la cel puțin 7 zile după întreruperea completă a administrării de venlafaxină (vezi pct. 4.5).
- Venlafaxina nu trebuie utilizată la pacienții cu afecțiuni cardiace, cum ar fi insuficiența cardiacă, boala arterială coronariană, anomalii ale ECG, incluzând prelungirea preexistentă a intervalului QT, la pacienții cu dezechilibru electrolitic sau la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Venlafaxină Arena nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În studiile clinice efectuate la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive, au fost observate mai frecvent comportamente legate de suicid (tentative de suicid și idei suicidare) și ostilitate (în special agresivitate, comportament opozițional și furie), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia decizia de efectuare a tratamentului, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru observarea promptă a apariției simptomelor de suicid. În plus, lipsesc datele despre siguranța administrării pe termen lung la copii și adolescenți, cu privire la creștere, maturizare, dezvoltare cognitivă și comportamentală.

Suicid/idei suicidare

Depresia este asociată cu un risc crescut de idei suicidare, autovătămare și suicid (evenimente asociate cu

suicidul). Acest risc persistă până la apariția unei remisiuni semnificative. Ameliorarea stării clinice poate să nu apară în cursul primelor câteva săptămâni de tratament sau mai mult, pacienții trebuind să fie strict monitorizați, până când apare această ameliorare. Conform experienței clinice generale, riscul de suicid poate crește în timpul stadiilor precoce ale recuperării.

Pacienții cu antecedente de evenimente asociate cu suicidul sau cei care prezintă un grad semnificativ de idee suicidară, înainte de inițierea tratamentului, sunt cunoscuți ca o categorie cu risc crescut de idei suicidare și tentative de suicid și trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice, placebo-controlate, cu privire la efectul medicamentelor antidepressiv asupra tulburărilor psihice, a demonstrat un risc crescut de comportament suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 ani tratați cu antidepressiv, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Supravegherea strictă a pacienților, în special a celor cu risc crescut, trebuie să însoțească Arena medicamentoasă, mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie avertizați cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a comportamentului suicidar sau ideii suicidare, a modificărilor comportamentale neobișnuite și, dacă aceste simptome sunt prezente, să se adreseze imediat medicului.

Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie avertizați cu privire la necesitatea monitorizării apariției acestor evenimente și să se adreseze imediat medicului, dacă sunt prezente aceste simptome.

Riscul de suicid trebuie luat în considerare la toți pacienții depresivi. De aceea, pacienții trebuie să primească un număr limitat de capsule, în scopul reducerii riscului de supradozaj.

Agresivitate

Similar altor medicamente antidepressiv, comportamentul agresiv poate să apară în timpul tratamentului cu venlafaxină, la reducerea dozei sau la sfârșitul tratamentului. De aceea, se recomandă utilizarea cu precauție a venlafaxinei la pacienții cu antecedente de comportament agresiv.

Acatizie/agitație psihomotorie

Utilizarea Venlafaxină Arena a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o stare de neliniște neplăcută sau agasantă și nevoie de mișcare, adeseori însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau a sta liniștit. Cel mai probabil, aceasta apare în primele săptămâni de tratament. La pacienții care prezintă aceste simptome, creșterea dozei poate fi nocivă.

Manie/hipomanie

Mania/hipomania poate să apară la un număr mic de pacienți cu tulburări afective, tratați cu antidepressiv, incluzând venlafaxină.

Similar altor antidepressiv, se recomandă utilizarea cu precauție a venlafaxinei la pacienții cu antecedente personale sau heredocolaterale de tulburări bipolare.

În cursul tratamentului fazei depresive a psihozei maniaco-depresive, aceasta se poate transforma într-o fază maniacală.

Convulsii

Convulsiile apar foarte rar. Similar altor antidepressiv, la pacienții cu epilepsie și/sau afecțiuni organice cerebrale, este necesar un dozaj atent, însoțit de o monitorizare strictă și periodică. Dacă apar convulsii, tratamentul trebuie întrerupt.

Sindrom serotoninergic

Datorită mecanismului de acțiune al venlafaxinei și al riscului de apariție a sindromului serotoninergic, se recomandă precauție de fiecare dată când este necesară administrarea de venlafaxină în asociere cu alte medicamente care acționează asupra neurotransmisiei serotoninergice, de exemplu triptani, inhibitori MAO selectivi (moclobemidă, toloxatonă), linezolid, ISRS sau litiu (vezi pct. 4.5).

Sindrom neuroleptic malign

Similar altor ISRS, venlafaxina trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați deja cu medicamente antipsihotice, cunoscându-se faptul că, în cazul acestei asocieri, s-au raportat cazuri de simptome sugestive pentru sindromul neuroleptic malign.

Midriază și glaucom cu unghi îngust

S-a raportat midriază în legătură cu administrarea venlafaxinei; în consecință, pacienții cu presiune intraoculară crescută sau pacienții cu risc de glaucom cu unghi îngust trebuie monitorizați strict.

Funcție renală și hepatică

Înainte de inițierea tratamentului cu venlafaxină, trebuie evaluate funcțiile renală și hepatică. La pacienții cu ciroză hepatică sau cu insuficiență renală moderată până la severă, clearance-ul venlafaxinei și al metabolitului său activ este mic, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminarea al acestor substanțe este prelungit.

Poate fi necesară administrarea de doze mai mici și prelungirea intervalului dintre doze. Similar altor antidepresive, venlafaxina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

Diabet zaharat

La pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, tratamentul cu ISRS/ INRS poate influența controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau antidiabetic oral.

Hiponatremie și sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) În legătură cu administrarea de antidepresive (incluzând ISRS), a fost raportat un singur caz de hiponatremie, secundar unui SIADH tranzitoriu (sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic). De obicei, hiponatremia a apărut la pacienții vârstnici, la pacienții tratați cu diuretice sau la pacienții cu depleție volemică de altă etiologie.

În timpul tratamentului cu venlafaxină, la vârstnici, în cadrul studiilor după punerea pe piață, au existat doar câteva raportări rare, spontane, de SIADH. Deși asemenea evenimente apar în timpul utilizării venlafaxinei, nu s-a putut stabili o relație cauzală, între acestea. În timpul administrării de venlafaxină, în special la vârstnici, s-au raportat cazuri rare de hiponatremie, natremia revenind la valori normale după întreruperea tratamentului.

Administrarea venlafaxinei la vârstnici trebuie să se facă cu precauție, în special la pacienții tratați cu diuretice sau la cei cu depleție volemică de etiologie diferită.

Se recomandă o stabilire atentă a dozei, însoțită de o monitorizare strictă și regulată, în următoarele cazuri:

- tulburări de micțiune (de exemplu hipertrofie de prostată, deși aceste tulburări nu sunt de așteptat în timpul tratamentului cu venlafaxină, datorită efectului anticolinergic slab al venlafaxinei);
- glaucom acut cu unghi îngust, presiune intraoculară crescută (din nou, există un risc mic de apariție a acestor afecțiuni, în timpul tratamentului cu venlafaxină, datorită efectului său anticolinergic slab);
- hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială.

Hipercolesterolemie

În studiile clinice de lungă durată, placebo-controlate, la pacienții tratați cu venlafaxină, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, s-a raportat o creștere a colesterolemiei, semnificativă clinic. Dacă apare hipercolesterolemie, se recomandă reevaluarea clinică, în scopul tratării acestei afecțiuni sau schimbarea cu alt medicament antidepresiv .

Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt, în mod obișnuit, mai sensibili la tratamentul cu antidepresive. Se recomandă precauții speciale la creșterea dozelor (vezi pct. 4.2).

Risc de hemoragii

Riscul de hemoragii la nivelul pielii și al mucoaselor poate fi crescut la pacienții tratați cu venlafaxină. Similar altor substanțe care inhibă recaptarea serotoninei, venlafaxina trebuie utilizată cu precauție în cazul pacienților cu risc crescut de hemoragie la nivelul acestor zone.

Sindrom de întrerupere observat la oprirea tratamentului

Simptomele sindromului de întrerupere sunt frecvente la oprirea tratamentului, în special dacă oprirea este efectuată brusc (vezi pct. 4.8).

Riscul apariției sindromului de întrerupere poate depinde de o serie de factori, care includ durata tratamentului, doza administrată și frecvența de reducere a dozei. Cel mai frecvent au fost raportate reacții cum sunt: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând paretezii), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată, însă, la unii pacienți pot fi de intensitate

severă. În mod obișnuit, acestea pot să apară în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate și cazuri foarte rare de astfel de simptome, la pacienții care au omis, neintenționat, o doză. În general, aceste simptome sunt autolimitante și se remit, de obicei, în decurs de 2 săptămâni, dar la unii pacienți, pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, se recomandă ca întreruperea tratamentului cu Venlafaxină Arena să fie efectuată treptat, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în concordanță cu necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO)

S-au raportat reacții adverse (unele dintre acestea fiind severe) la pacienții la care tratamentul cu venlafaxină a fost inițiat imediat după întreruperea tratamentului cu IMAO și la pacienții la care Arena cu IMAO a fost inițiată imediat după întreruperea tratamentului cu venlafaxină. Aceste raportări au inclus: tremor, mioclonii, diaforeză, greață, vărsături, eritem facial tranzitoriu, amețeli, hipertermie cu caracteristici asemănătoare sindromului neuroleptic malign, sindrom serotoninergic, convulsii și deces. În timpul administrării concomitente cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitori MAO, s-au raportat următoarele reacții adverse: hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale statusului mintal (incluzând agitație extremă, care progresează spre delir și comă) și manifestări asemănătoare sindromului neuroleptic malign. Datorită riscului apariției acestor reacții adverse și a interacțiunilor cu consecințe severe (uneori letale), care au fost raportate în timpul administrării concomitente cu sau la o utilizare consecutivă imediată a unui inhibitor al MAO sau a altor antidepressive cu proprietăți farmacologice similare cu cele ale venlafaxinei, venlafaxina nu trebuie administrată concomitent cu un inhibitor MAO sau în decurs de 14 zile după întreruperea tratamentului cu un inhibitor MAO. Înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor de MAO trebuie să existe o perioadă de cel puțin 7 zile, de la întreruperea tratamentului cu venlafaxină (vezi pct. 4.3).

În cazul inițierii tratamentului cu venlafaxină, după 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor MAO, în primele zile, se recomandă o doză zilnică unică de 37,5 mg venlafaxină.

Recomandările menționate mai sus, cu privire la intervalul de timp dintre întreruperea tratamentului cu inhibitor MAO și inițierea terapiei cu venlafaxină, s-au stabilit pe baza datelor referitoare la inhibitorii MAO ireversibili.

Intervalul de timp necesar între întreruperea tratamentului cu moclobemidă (un inhibitor de MAO reversibil) și inițierea terapiei cu venlafaxină, poate fi mai mic de 14 zile. Cu toate acestea, având în vedere riscul de reacții adverse (descrie anterior), asociat cu utilizarea de inhibitori de MAO, la schimbarea tratamentului unui pacient de la moclobemidă la venlafaxină, se va asigura o perioadă adecvată, fără tratament. Atunci când se determină perioada adecvată, fără tratament, se vor lua în considerare proprietățile farmacologice ale moclobemidei precum și evaluarea clinică a fiecărui pacient de către medicul curant.

Substanțe active cu risc de declanșare a sindromului serotoninergic

Datorită mecanismului de acțiune al venlafaxinei și a riscului de sindrom serotoninergic, se recomandă precauție atunci când este necesară administrarea de venlafaxină în asociere cu alte medicamente care pot afecta neurotransmisia serotoninergică (de exemplu triptani, inhibitori selectivi ai MAO (moclobemidă, toloxatonă) linezolid, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau litium (vezi pct. 4.4).

Substanțe active cu risc de declanșare a sindromului neuroleptic malign

Similar altor ISRS, se recomandă administrarea cu precauție a venlafaxinei la pacienții tratați cu antipsihotice, deoarece, în cazul acestei asocieri, au fost raportate simptome sugestive pentru sindromul neuroleptic malign.

Alfa și beta simpatomimetice

Medicamentele alfa și beta simpatomimetice (adrenalină, noradrenalină, dopamină) administrate prin injecție subcutanată și gingivală, în cazul unei manevre hemostatice, pot determina tulburări ale frecvenței cardiace ventriculare, datorită creșterii excitabilității cardiace. Asocierea de venlafaxină cu medicamente alfa și beta simpatomimetice, în cazul în care sunt administrate intravenos, poate determina hipertensiune arterială paroxistică și posibile tulburări ale frecvenței cardiace (prin inhibarea acțiunii

medicamentului simpatomimetic la nivelul componentei simpatice) .

Hypericum perforatum (sunătoare)

Administrarea concomitentă de venlafaxină cu preparate din plante medicinale, care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate determina potențarea activității serotoninergice, cu o incidență mai mare de apariție a evenimentelor adverse.

Terapie electroconvulsivantă

Experiența clinică referitoare la utilizarea venlafaxinei concomitent cu TEC este limitată. Deoarece s-a raportat prelungirea în timp a activității convulsivante, în cazul utilizării concomitente cu antidepressiv ISRS, se recomandă precauție.

Alcool etilic

La voluntarii sănătoși, profilurile farmacocinetice ale venlafaxinei, ODV (O-demetilvenlafaxinei) și etanolului nu au fost modificate atunci când s-a administrat etanol (0,5 g/kg o dată pe zi). Administrarea venlafaxinei nu a potențat efectele alcoolului etilic de deprimare a performanței motorii sau mintale. Cu toate acestea, similar administrării altor substanțe cu acțiune la nivelul SNC, pacienților li se va recomanda evitarea consumului de alcool etilic în timpul tratamentului cu venlafaxină.

Anticoagulante

Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a inhibitorilor selectivi ai recaptării serotonininei (ISRS) cu medicamentele anticoagulante (AINS, derivați ai acidului salicilic, ticlopidină etc.) sau cu alte medicamente care pot crește riscul de hemoragie. Se recomandă prudență și în cazul administrării la pacienți cu tulburări de coagulare.

Medicamentele pentru reducerea greutății

Până în prezent, nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului cu venlafaxină în asociere cu medicamente pentru scăderea greutății corporale (incluzând fentermină). Nu se recomandă administrarea concomitentă de clorhidrat de venlafaxină și medicamente pentru scăderea greutății corporale. Nu este indicată administrarea de clorhidrat de venlafaxină, în monoterapie sau în asociere, ca medicament pentru reducerea greutății.

Clozapină

După administrarea de venlafaxină, au existat raportări cu privire la creșterea concentrației plasmatice a clozapinei, asociată, temporar, cu evenimente adverse cum sunt convulsiile.

Warfarină

La pacienții tratați cu warfarină, după adăugarea la schema terapeutică a venlafaxinei, poate să apară potențarea efectelor anticoagulante, incluzând creșterea timpului de protrombină (TP), a timpului parțial de tromboplastină sau a raportului internațional normalizat (INR).

Litiu și diazepam

La subiecții sănătoși la care s-a administrat venlafaxină (într-o schemă terapeutică în cadrul căreia s-au administrat 50 mg, la intervale de 8 ore) în asociere cu diazepam (o doză unică de 10 mg) sau litiu (o doză unică de 600 mg), proprietățile farmacocinetice ale venlafaxinei și O-demetilvenlafaxinei (ODV) nu s-au modificat. Administrarea de venlafaxină nu determină modificări ale efectelor psihomotorii și psihometrice induse de litiu. S-au primit raportări cu privire la faptul că interacțiunea dintre venlafaxină și litiu a determinat concentrații plasmatice crescute ale litiului.

Cimetidină

Cimetidina inhibă metabolizarea venlafaxinei la nivelul primului pasaj hepatic, dar nu a avut un efect evident asupra formării sau eliminării O-demetil-venlafaxinei (ODV), care este prezentă în cantități mai mari în circulația sistemică. De aceea, nu par a fi necesare ajustări ale dozelor în cazul administrării concomitente de venlafaxină și cimetidină. La pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență hepatică, este posibil ca această interacțiune să fie mai pronunțată, de aceea, în cazul administrării concomitente de venlafaxină și cimetidină, la acești pacienți, este indicată monitorizare clinică.

Risperidonă

În timpul administrării concomitente a venlafaxinei și risperidonei, s-a constatat că venlafaxina a crescut ASC a risperidonei cu 32% și a scăzut Cl/F acesteia cu 38%, în timp ce ASC a 9-hidroxisperidonei și a fracțiunii active (risperidonă și 9-OH-risperidonă) nu s-a modificat semnificativ.

Indinavir

Un studiu farmacocinetic cu indinavir a demonstrat o scădere cu 28% a ASC și o scădere cu 36% a Cmax a indinavirului. Indinavirul nu a influențat farmacocinetica venlafaxinei și a ODV. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Haloperidol

Administrarea orală concomitentă de haloperidol, în condițiile în care concentrația venlafaxinei a atins starea de echilibru, a determinat scăderea clearance-ului total al haloperidolului, având ca rezultat o creștere a ASC a haloperidolului. În plus, în cazul administrării concomitente de venlafaxină și haloperidol, s-a constatat o creștere a Cmax a haloperidolului, în timp ce valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) a rămas nemodificată. Mecanismul care explică această observație este necunoscut.

Imipramină

Imipramina inhibă parțial metabolizarea mediată de CYP2D6, prin care se formează metabolitul O-demetilvenlafaxina. Cu toate acestea, concentrația totală a ambelor substanțe active [venlafaxină și O-demetilvenlafaxină (ODV)] nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu imipramină, nefiind necesare ajustări ale dozelor. Proprietățile farmacocinetice ale imipraminei și 2-OH-imipraminei nu sunt influențate de venlafaxină. Cu toate acestea, ASC, Cmax și Cmin ale desipraminei au crescut cu aproximativ 35%, în prezența venlafaxinei. S-a observat o creștere a ASC a 2-OH-desimipraminei de 2,5-4,5 ori.

În studiile clinice, evaluarea retrospectivă a pacienților, cărora li s-a administrat venlafaxină concomitent cu un antihipertensiv sau cu antidiabetice orale, nu a demonstrat nicio incompatibilitate între tratamentul cu venlafaxină și tratamentul cu oricare dintre aceste medicamente.

Nu s-au efectuat studii clinice pentru evaluarea efectelor utilizării în asociere a venlafaxinei cu alt medicament antidepresiv.

Medicamente care inhibă CYP2D6 și CYP3A4

Principalele căi de metabolizare ale venlafaxinei sunt prin intermediul CYP2D6 și CYP3A4. Venlafaxina este metabolizată în principal la nivel hepatic, prin intermediul izoenzimei CYP2D6, la metabolitul său activ O-demetilvenlafaxină (ODV) și prin intermediul izoenzimei CYP3A3/4 la N-demetilvenlafaxina. Pe baza profilului farmacocinetic al venlafaxinei, stabilit la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor de CYP2D6, se consideră faptul că, la acești pacienți, nu este necesară ajustarea dozelor. Nu au fost studiate, până în prezent, interacțiunile în cazul administrării simultane de venlafaxină și inhibitori ai CYP2D6 și CYP3A4 (cele două căi majore de metabolizare). Deși metabolizarea venlafaxinei prin intermediul CYP3A4 se face în proporție mai mică, comparativ cu metabolizarea prin intermediul CYP2D6, există posibilitatea unei interacțiuni clinic semnificative între inhibitorii CYP3A4, implicat în metabolizare și venlafaxină, care poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale venlafaxinei, la persoanele cu deficit genetic de metabolizare prin intermediul CYP2D6 (7% din populația Europei). De aceea, inhibitorii potenți ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, eritromicină, cimetidină, verapamil) sau asocierile de medicamente care inhibă ambele izoenzime-CYP3A4 și CYP2D6, nu trebuie să se administreze concomitent cu venlafaxină, decât dacă este absolut necesar.

Un studiu de farmacocinetică a demonstrat creșterea valorilor ASC (+36%) la metabolizatorii rapizi ai CYP2D6, în timp ce la unii subiecți, care erau metabolizatori lenți de CYP2D6, s-au determinat creșteri foarte mari ale ASC (de până la 200%).

Substanțe active metabolizate prin intermediul citocromului P450

Studiile *in vitro* și/sau *in vivo* indică faptul că venlafaxina este un inhibitor relativ slab al CYP2D6 și nu inhibă CYP1A2, CYP2C9 sau CYP3A4.

Venlafaxina și O-demetilvenlafaxina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 27% respectiv, 30%. În consecință, nu sunt de așteptat interacțiuni determinate de legarea de proteinele plasmatice a

venlafaxinei și a metabolitului său principal.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în sarcină, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HAPPN). Deși nu există studii care să fin investigat asocierea între hipertensiunea arterială pulmonară persistentă la nou-născut și tratamentul cu inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN), acest risc potențial nu poate fi exclus în cazul venlafaxinei, luându-se în considerare mecanismul de acțiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

Datele care provin de la un număr limitat de sarcini expuse, nu indică prezența unor efecte adverse ale venlafaxinei asupra sarcinii sau sănătății fetale. În lichidul amniotic au fost detectate concentrații mari de venlafaxină. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut. Venlafaxina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Când venlafaxina este utilizată în tratament de lungă durată, până la naștere, la nou-născut pot să apară efecte ale sindromului de întrerupere.

Alăptarea

Venlafaxina și metabolitul său activ sunt excretate în laptele matern. Efectul asupra copilului nu este clar. În consecință, decizia de continuare/întrerupere a alăptării sau de continuare/întrerupere a tratamentului cu venlafaxină trebuie să țină cont de beneficiul alăptării copilului și beneficiul tratamentului cu venlafaxină al mamei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Orice medicament psihoactiv poate afecta discernământul, gândirea sau aptitudinile motorii, deși, la voluntarii sănătoși, nu s-a demonstrat că venlafaxina afectează capacitatea psihomotorie, cognitivă sau comportamentele complexe.

Medicamentul poate influența în mod nefavorabil capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În consecință, pacienții trebuie avertizați asupra potențialului de diminuare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pacienții diagnosticați cu depresie prezintă o multitudine de simptome care sunt asociate (sau au legătură) cu manifestările clinice al acestei boli. În consecință, uneori, este dificil de determinat dacă simptomele observate sunt datorate bolii în sine sau sunt reacții adverse la medicament.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost clasificate în următoarele categorii:

Foarte frecvente: > 1/10

Frecvente: > 1/100 și < 1/10

Mai puțin frecvente: > 1/1000 și < 1/100

Rare: > 1/10000 și < 1/1000

Foarte rare: < 1/10000, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Investigații diagnostice

Rare: timp de sângerare prelungit

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: aritmie, incluzând tahicardie

Foarte rare: prelungirea intervalelor QT și QRS, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară (incluzând torsada vârfurilor), insuficiență cardiacă

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: echimoze, hemoragii la nivelul mucoaselor
Rare: timp de sângerare prelungit, trombocitopenie
Foarte rare: discrazii sanguine (incluzând agranulocitoză, anemie aplastică, neutropenie și pancitopenie)

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, amețeli, cefalee, creșterea tonusului muscular, parestezie, tremor
Mai puțin frecvente: mioclonii
Rare: convulsii, sindrom neuroleptic malign (SNM), sindrom serotoninergic
Foarte rare: reacții extrapiramidale (incluzând distonie și diskinezie), diskinezie tardivă

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări de acomodare, midriază, tulburări de vedere
Foarte rare: glaucom cu unghi îngust, glaucom acut

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tinitus

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: căscat
Foarte rare: eozinofilie pulmonară, cu simptome cum sunt dispnee și dureri toracice

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: scăderea apetitului alimentar, constipație, greață, vărsături, xerostomie
Mai puțin frecvente: alterarea gustului, bruxism, diaree
Foarte rare: pancreatită

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: tulburări de micțiune (în special, senzație de urinare)
Mai puțin frecvente: retenție urinară

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: transpirație (incluzând transpirații nocturne)
Mai puțin frecvente: dermatită, reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie, alopecie
Foarte rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, prurit, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: rabdomioliză

Tulburări endocrine

Foarte rare: creșterea concentrației plasmatice a prolactinei

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: creșterea colesterolemiei (în special în legătură cu tratamentul de lungă durată și, posibil, la utilizarea de doze mari), scădere ponderală
Mai puțin frecvente: hiponatremie, creștere în greutate
Rare: sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

Tulburări vasculare

Frecvente: hipertensiune arterială, vasodilatație (în majoritatea cazurilor, bufeuri), echimoze, hemoragii la nivelul mucoaselor
Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă
Rare: hemoragii (incluzând hemoragii cerebrale), hemoragii gastrointestinale

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie/oboseală

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de fotosensibilitate

Foarte rare: anafilaxie.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: valori anormale ale testelor funcționale hepatice

Rare: hepatită

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Frecvente: anomalii de ejaculare/orgasm (bărbați), anorgasmie, disfuncție erectilă, reducerea libidoului

Mai puțin frecvente: orgasm anormal (femei), menoragie

Tulburări psihice

Frecvente: vise anormale, insomnie, nervozitate, sedare

Mai puțin frecvente: agitație, apatie, halucinații

Rare: reacții maniacale, idei suicidare/comportament suicidar, neliniște psihomotorie/acatisie (vezi pct. 4.4).

Foarte rare: delir

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile după punerea pe piață

Tulburări cardiovasculare: insuficiență cardiacă, aritmii, dureri toracice

Tulburări respiratorii: insuficiență cardiacă, aritmii, dureri toracice

Tulburări gastro-intestinale: pneumonie interstițială

Tulburări hematologice și

limfatice: pancreatită
hemoragii (incluzând hemoragii cerebrale), discrazii sanguine (incluzând agranulocitoză, anemie aplastică, neutropenie și

Tulburări psihice: pancitopenie)
agitație, delir

De asemenea, au fost raportate suplimentar următoarele reacții adverse:

Tulburări generale: cefalee, dureri abdominale, dureri ale spatelui, simptome asemănătoare gripei, dureri, infecții

Tulburări respiratorii: faringită, rinită, sinuzită

Simptome ale sindromului de întrerupere observate la oprirea tratamentului cu venlafaxină Întreruperea tratamentului cu venlafaxină (în special atunci când se întrerupe brusc) determină în mod frecvent simptome ale sindromului de întrerupere. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezie), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste evenimente au fost ușoare până la moderate și autolimitante, totuși, la unii pacienți, pot fi severe și/sau prelungite. De aceea, se recomandă ca, atunci când tratamentul cu venlafaxină nu mai este necesar, întreruperea să se efectueze cu atenție, gradat, prin scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.9 Supradozaj

Raportările după punerea pe piață a medicamentului au inclus cazuri de deces la pacienți care au luat accidental o doză de venlafaxină mai mare decât cea recomandată, în special în asociere cu alcool etilic și/sau alte medicamente.

Simptome

Simptomele raportate după administrarea unei doze de venlafaxină mai mare decât cea recomandată includ modificări ale stării de conștiență (de la somnolență până la comă), dar și agitație, tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și diaree, tremor, hipertensiune arterială (ușoară) și tahicardie. Au mai fost raportate modificări ale electrocardiogramei (prelungirea intervalului QT, bloc de ramură, prelungirea intervalului QRS), tahicardie sinusală și tahicardie ventriculară, bradicardie, hipotensiune

arterială, convulsii epileptice, vertij și comă.

Tratament

Trebuie să se asigure permeabilitatea căilor respiratorii, aport de oxigen și ventilație. Tratamentul constă în măsuri de reducere a absorbției (cum sunt lavajul gastric, dacă este instituit imediat după ingerarea unor cantități mari sau administrarea de cărbune activat în asociere cu sulfat de sodiu). În continuare, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu se recomandă inducerea emezei, dacă există risc de aspirație. Ritmul cardiac și funcțiile vitale trebuie monitorizate strict. Venlafaxina și O-demetilvenlafaxina nu sunt eliminate prin dializă. Nu se cunoaște un antidot specific pentru venlafaxină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive, codul ATC: N06AX16

Venlafaxina este un antidepresiv, cu structură nouă, diferită chimic de cea a antidepresivelor triciclice, tetraciclice sau a altor antidepresive disponibile.

Studiile preclinice au evidențiat că venlafaxina și metabolitul principal al acesteia, O-demetilvenlafaxina (ODV), sunt inhibitori potenți ai recaptării serotoninei și noradrenalinei. De asemenea, venlafaxina inhibă ușor recaptarea dopaminei.

Studiile la animale au demonstrat că antidepresivele triciclice pot reduce sensibilitatea receptorilor B-adrenergici, după administrare cronică. În schimb, venlafaxina și metabolitul sau activ reduc sensibilitatea receptorilor B-adrenergici atât în cazul administrării acute (doză unică), cât și în cazul administrării cronice. Până în prezent, semnificația clinică a acestui efect nu este cunoscută. Venlafaxina și principalul său metabolit sunt echipotente, în ceea ce privește acțiunea generală asupra recaptării neurotransmițătorilor.

In vitro, la șobolan, s-a constatat că venlafaxina nu are, practic, afinitate pentru receptorii colinergici muscarinici, histaminergici H1 sau receptorii α 1-adrenergici. Venlafaxina nu prezintă acțiune inhibitorie asupra monoaminooxidazei (MAO).

Episoade de depresie majoră:

Într-un studiu clinic, pacienții din ambulatoriu (cu istoric de depresie recurentă și care au răspuns la tratamentul cu venlafaxină în 8 săptămâni și au prezentat o ameliorare constantă în timpul fazei inițiale de tratament deschis, cu durată de 6 luni) au fost repartizați aleator pentru tratamentul de întreținere, fie în grupul de tratament cu venlafaxină, fie în grupul la care s-a administrat placebo. În urma acestui studiu, s-a demonstrat o rată a recurenței simptomelor depresive semnificativ mai mică la pacienții tratați cu venlafaxină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Venlafaxina este absorbită aproape în totalitate și este metabolizată în proporție mare, formându-se O-demetilvenlafaxină. Biodisponibilitatea absolută a venlafaxinei, în cazul administrării de comprimate cu eliberare imediată, este aceeași cu cea observată în cazul administrării de capsule cu eliberare prelungită: aproximativ 40%-45%. La administrarea dozelor zilnice egale de venlafaxină (fie sub formă de comprimate cu eliberare imediată, administrate de două ori pe zi, fie sub formă de capsule cu eliberare prelungită, administrate o dată pe zi), ASC a venlafaxinei a fost similară cu ASC a O-demetilvenlafaxinei.

Distribuție

Venlafaxinei și O-demetilvenlafaxina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 27%, respectiv 30%.

Metabolizare

După absorbție, venlafaxina este metabolizată în proporție mare, presistemic, la nivel hepatic. Metabolitul principal al venlafaxinei este O-demetilvenlafaxina. De asemenea, venlafaxina este metabolizată și la N-demetilvenlafaxină, N2O-didemetilvenlafaxină și la alți metaboliți secundari. Studiile *in vitro* indică faptul că formarea O-demetilvenlafaxinei este catalizată de CYP2D6, iar formarea

N-demetilvenlafaxinei este catalizată de CYP3A3/4.

Metabolizarea mediată prin intermediul CYP2D6 nu are relevanță, în ceea ce privește dozarea venlafaxinei la metabolizatorii lenți și la metabolizatorii rapizi. În ambele grupuri, expunerea totală la substanțele active (venlafaxină și O-demetilvenlafaxină) este similară.

Eliminare

Principala cale de eliminare a venlafaxinei și a O-demetilvenlafaxinei este cea renală. Aproximativ 87% dintr-o doză unică de venlafaxină este recuperată în urină, într-un interval de 48 de ore, sub formă de venlafaxină nemodificată, O-demetilvenlafaxină neconjugată, O-demetilvenlafaxină conjugată sau alți metaboliți secundari.

Administrarea de doze repetate

În timpul administrării orale de doze repetate, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale venlafaxinei și O-demetilvenlafaxinei sunt atinse în interval de 3 zile. În cadrul intervalului de dozaj, cuprins între 75-450 mg pe zi, venlafaxina și O-demetilvenlafaxina prezintă farmacocinetică liniară. La voluntarii sănătoși, nu s-a observat o acumulare neașteptată de venlafaxină sau de O-demetilvenlafaxină, în cazul administrării de doze repetate.

Interacțiuni cu alimente și grupuri speciale de pacienți

Administrarea venlafaxinei cu alimente nu a avut niciun efect asupra absorbției acesteia sau a formării ulterioare a O-demetilvenlafaxinei.

Vârsta și sexul subiecților nu afectează semnificativ farmacocinetica venlafaxinei. La pacienții cu vârsta peste 60 de ani, s-a observat o reducere cu 20% a clearance-ului O-demetilvenlafaxinei; aceasta a fost determinată, probabil, de reducerea funcției renale, care apare în mod frecvent la vârstnici.

La unii pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică compensată, atât farmacocinetica venlafaxinei cât și a O-demetilvenlafaxinei au fost semnificativ alterate. Reducerea atât a metabolizării venlafaxinei cât și a eliminării O-demetilvenlafaxinei determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale venlafaxinei și O-demetilvenlafaxinei.

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, clearance-ul total al venlafaxinei și al O-demetilvenlafaxinei a scăzut, iar timpul de înjumătățire plasmatică a fost prelungit. Scăderea clearance-ului total a fost mult mai accentuată la pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cronică cu venlafaxină, au fost predominante efectele la nivelul SNC.

Într-o gamă largă de teste *in vitro* și *in vivo*, venlafaxina și metabolitul său principal nu au demonstrat mutagenitate. Studiile de lungă durată cu venlafaxină, efectuate la șobolani și șoareci, nu au evidențiat carcinogenitate. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat efecte teratogene, dar, la șobolani, s-au observat efecte embriotoxice.

Scăderea greutateii fetușilor, creșterea numărului de nașteri de feți morți și a mortalității puilor au fost observate la doze imediat superioare dozei maxime zilnice la om.

In vitro, la concentrații micromolare, s-a observat o blocare parțială a canalelor de sodiu de la nivelul cordului. Nu este clară relația dintre această constatare și apariția aritmiilor și fibrilației ventriculare după supradozaj sau după inhibarea metabolizării venlafaxinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină PH 102

Amidon glicolat de sodiu tip A

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

Stearat de magneziu
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Aceste medicamente nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.,
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, cod 024022, sector 2, București,
România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Venlafaxină Arena 37,5 mg comprimate: 12029/2019/01

Venlafaxină Arena 50 mg comprimate: 12030/2019/01

Venlafaxină Arena 75 mg comprimate: 12031/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri –Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019