

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELIFY EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

ELIFY EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

ELIFY EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ELIFY EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

O capsulă conține clorhidrat de venlafaxină, echivalent cu venlafaxină 37,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

zahăr: maxim 46,35 mg

Ponceau 4R (E 124): 0,0267 mg

ELIFY EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

O capsulă conține clorhidrat de venlafaxină, echivalent cu venlafaxină 75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

zahăr: maxim 92,69 mg

galben amurg FCF (E 110): 0,0006 mg

ELIFY EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

O capsulă conține clorhidrat de venlafaxină, echivalent cu venlafaxină 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

zahăr: maxim 185,38 mg

galben amurg FCF (E 110): 0,0183 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită

ELIFY EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule de mărime 3, cu corp transparent și capac de culoare portocalie, care conțin pelete de culoare albă până la aproape albă.

ELIFY EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule de mărime 1, cu corp transparent și capac de culoare galbenă, care conțin pelete de culoare albă până la aproape albă.

ELIFY EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule de mărime 0, cu corp transparent și capac de culoare galben-ocru deschis, care conțin pelete de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul episoadelor depresive majore.
- Pentru prevenirea recurențelor episoadelor depresive majore
- Tratamentul tulburării de anxietate generalizată.
- Tratamentul tulburării de anxietate socială
- Tratamentul tulburărilor de panică, cu sau fără agorafobie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Episoade depresive majore

Doza inițială recomandată pentru venlafaxina cu eliberare prelungită este de 75 mg, administrată o dată pe zi. Pacienții care nu răspund la doza inițială de 75 mg pe zi pot beneficia de creșteri ale dozei, până la doza maximă de 375 mg pe zi. Dozele pot fi crescute la intervale de 2 săptămâni sau mai mari. Dacă situația clinică, din cauza severității simptomelor, justifică acest lucru, dozele pot fi crescute mai frecvent, dar nu la intervale mai mici de 4 zile.

Din cauza riscului de reacții adverse dependente de doză, creșterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Trebuie menținut tratamentul cu cea mai mică doză eficientă.

Tratamentul pacienților trebuie să se extindă pe o perioadă suficientă de timp, de obicei câteva luni sau mai mult. Tratamentul trebuie reevaluat cu regularitate, pentru fiecare caz în parte. De asemenea, pentru prevenirea recurenței episoadelor depresive majore (EDM), poate fi adecvat un tratament pe termen mai lung. În majoritatea cazurilor, doza recomandată pentru prevenirea recurenței EDM este aceeași cu cea utilizată în cursul episodului curent.

Administrarea medicamentelor antidepresive trebuie să continue timp de cel puțin șase luni după remisie.

Tulburarea de anxietate generalizată

Doza inițială recomandată pentru venlafaxina cu eliberare prelungită este de 75 mg, administrată o dată pe zi. Pacienții care nu răspund la doza inițială de 75 mg pe zi pot beneficia de creșteri ale dozei, până la doza maximă de 225 mg pe zi. Dozele pot fi crescute la intervale de 2 săptămâni sau mai mari.

Din cauza riscului de reacții adverse dependente de doză, creșterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menține tratamentul cu cea mai mică doză eficientă.

Tratamentul pacienților trebuie să se întindă pe o perioadă suficientă de timp, de obicei câteva luni sau mai mult. Tratamentul trebuie reevaluat cu regularitate și pentru fiecare caz în parte.

Tulburarea de anxietate socială

Doza inițială recomandată pentru venlafaxina cu eliberare prelungită este de 75 mg, administrată o dată pe zi. Nu există dovezi conform cărora dozele mai mari ar aduce vreun beneficiu suplimentar.

Cu toate acestea, în cazurile individuale de pacienți care nu răspund la doza inițială de 75 mg pe zi, se pot lua în considerare creșteri ale dozei până la doza maximă de 225 mg pe zi. Dozele pot fi crescute la intervale de 2 săptămâni sau mai mult.

Din cauza riscului de reacții adverse dependente de doză, creșterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menține tratamentul cu cea mai mică doză eficientă.
Pacienții vor fi tratați pe o perioadă suficientă de timp, de obicei timp de câteva luni sau mai mult.
Tratamentul va fi reevaluat cu regularitate și pentru fiecare caz în parte.

Tulburarea de panică

Se recomandă utilizarea unei doze de venlafaxină cu eliberare prelungită de 37,5 mg pe zi, timp de 7 zile. Ulterior, doza trebuie crescută la 75 mg pe zi. Pacienții care nu răspund la doza de 75 mg pe zi pot beneficia de creșteri ale dozei, până la doza maximă de 225 mg pe zi. Dozele pot fi crescute la intervale de 2 săptămâni sau mai mult.

Din cauza riscului de reacții adverse dependente de doză, creșterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menține tratamentul cu cea mai mică doză eficientă.
Pacienții vor fi tratați pe o perioadă suficientă de timp, de obicei timp de câteva luni sau mai mult.
Tratamentul va fi reevaluat cu regularitate și pentru fiecare caz în parte.

Utilizarea la pacienții vârstnici

Nu sunt considerate necesare ajustări specifice ale dozei de venlafaxină, luând în considerare doar vârsta pacientului. Cu toate acestea, se recomandă precauție în cazul tratamentului pacienților vârstnici (de exemplu din cauza posibilității de apariție a insuficienței renale și a modificărilor de sensibilitate și afinitate față de neurotransmițători ce survin odată cu înaintarea în vârstă). Trebuie utilizată întotdeauna cea mai mică doză eficientă, iar pacienții vor fi monitorizați atent în cazul în care este necesară o creștere a dozei.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Venlafaxina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți.
Studiile clinice controlate efectuate la copii și adolescenți cu tulburare depresivă majoră nu au demonstrat eficacitatea utilizării și nu susțin administrarea venlafaxinei la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).
Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța utilizării venlafaxinei pentru alte indicații terapeutice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

În general, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu 50%. Totuși, din cauza variabilității interindividuale a clearance-ului, este de dorit ca stabilirea dozei să se facă în mod individual.

Datele privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. În aceste cazuri se recomandă precauție și se va lua în considerare o reducere a dozei cu peste 50%. În cazul tratamentului pacienților cu insuficiență hepatică severă, se va face o evaluare a raportului risc-beneficiu.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Cu toate că nu este necesară o modificare a dozei la pacienții cu rata de filtrare glomerulară (RFG) de 30-70 ml/minut, se recomandă precauție în aceste cazuri. La pacienții care necesită hemodializă și la cei cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min), doza trebuie redusă cu 50%. Din cauza variabilității interindividuale a clearance-ului în aceste cazuri, este de dorit ca stabilirea dozei să se facă în mod individual.

Simptomele de întrerupere observate la încetarea tratamentului cu venlafaxină

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La încetarea tratamentului cu venlafaxină, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una-două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă apar simptome intolerabile ca urmare a scăderii dozei sau a întreruperii tratamentului, se poate lua în considerare revenirea la doza prescrisă anterior. Ulterior, medicul poate relua procesul de scădere a dozei, dar într-un ritm mai lent.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă administrarea capsulelor de venlafaxină cu eliberare prelungită împreună cu alimente, la aproximativ aceeași oră a zilei. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu lichid, și nu trebuie divizate, zdrobite, mestecate sau dizolvate.

Pacienții tratați cu venlafaxină sub formă de comprimate cu eliberare imediată pot trece la tratamentul cu venlafaxină sub formă de capsule cu eliberare prelungită, utilizând cea mai apropiată doză zilnică echivalentă. De exemplu doza de 37,5 mg venlafaxină sub formă de comprimate cu eliberare imediată administrată de două ori pe zi poate fi înlocuită cu doza de 75 mg venlafaxină sub formă de capsule cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi. Este posibil să fie necesare ajustări individuale ale dozei.

Capsulele de venlafaxină cu eliberare prelungită conțin corpusculi sferici care eliberează substanța activă în tractul digestiv într-un ritm lent. Partea insolubilă a acestor corpusculi sferici este eliminată și poate fi regăsită în scaun.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la venlafaxină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) ireversibili este contraindicat, din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic, cu simptome cum sunt agitație, tremor și hipertermie. Inițierea tratamentului cu venlafaxină nu trebuie să se facă la mai puțin de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil.

Tratamentul cu venlafaxină trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înainte începerii terapiei cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suicid/ideație suicidară sau agravarea stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de ideație suicidară, episoade de autovătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisii semnificative. Întrucât este posibil ca ameliorarea să nu apară în cursul primelor câteva săptămâni de tratament sau mai mult, pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală indică faptul că riscul de suicid poate fi accentuat în primele faze ale recuperării.

De asemenea, alte tulburări psihice pentru care este prescrisă venlafaxina pot fi asociate cu un risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste tulburări pot coexista cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, și în tratamentul pacienților cu alte tulburări psihice se vor respecta aceleași precauții ca și în tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc crescut de ideație suicidară sau tentative de suicid și, ca urmare, trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice placebo-controlate privind tratamentul cu medicamente antidepressiv la pacienții adulți cu tulburări psihice a indicat un risc crescut de comportament suicidar în cazul tratamentului cu antidepressiv, comparativ cu cel cu placebo, la pacienții cu vârste sub 25 de ani.

Tratamentul medicamentos va fi asociat cu o supraveghere atentă a pacienților, îndeosebi a celor cu un grad mare de risc, în special în primele faze ale tratamentului și în perioadele ulterioare modificării dozei. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați cu privire la necesitatea monitorizării pentru detectarea oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu caracter

suicidar și a modificărilor neobișnuite de comportament, precum și la obligația de a solicita asistență medicală imediat ce apar astfel de simptome.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani

Venlafaxina capsule cu eliberare prelungită nu se va utiliza în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamentele de tip suicidar (tentative de suicid sau ideeație suicidară) și ostilitatea (în principal agresivitate, comportament opozițional și mânie) au fost observate mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive decât la cei cărora li s-a administrat placebo. Dacă, în pofida acestor observații, necesitatea clinică impune luarea deciziei de tratament, pacientul va fi monitorizat atent pentru a detecta apariția simptomelor suicidare. În plus, nu sunt disponibile date pe termen lung privind siguranța utilizării la copii și adolescenți din punctul de vedere al creșterii, maturizării și dezvoltării cognitive și comportamentale.

Sindromul serotoninergic

Similar altor medicamente serotoninergice, în cursul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninergic, o afecțiune cu potențial letal, sau reacții asemănătoare sindromului neuroleptic malign (SNM), în special în cazul utilizării concomitente cu alți agenți serotoninergici (inclusiv ISRS, INRS, buprenorfină și triptani), cu medicamente care inhibă metabolizarea serotoninei, cum sunt inhibitorii de MAO, cu antipsihotice sau alți antagoniști dopaminergici (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate neuro-vegetativă (de exemplu tahicardie, variații ale tensiunii arteriale, hipertermie), aberații neuromusculare (de exemplu hiper-reflexie, lipsă de coordonare) și/sau simptome digestive (de exemplu greață, vărsături, diaree). În cea mai severă formă a sa, sindromul serotoninergic poate fi similar cu SNM, care include hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate neuro-vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale și modificări ale statusului mental.

Dacă tratamentul concomitent cu venlafaxină și alte medicamente care pot influența sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici și/sau dopaminergici este justificat clinic, se recomandă o observare atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Utilizarea concomitentă a venlafaxinei cu precursori ai serotoninei (cum ar fi suplimentele de triptofan) nu este recomandată.

Glaucomul cu unghi îngust

Midriaza poate apărea în asociere cu tratamentul cu venlafaxină. Se recomandă ca pacienții cu presiune intraoculară crescută sau care prezintă risc de glaucom acut cu unghi îngust (glaucom cu unghi închis) să fie monitorizați îndeaproape.

Tensiunea arterială

Au fost raportate în mod frecvent creșteri dependente de doză ale tensiunii arteriale la pacienții tratați cu venlafaxină. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat cazuri de creștere severă a tensiunii arteriale, necesitând tratament imediat. Toți pacienții trebuie monitorizați cu atenție cu privire la apariția hipertensiunii arteriale, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie controlată terapeutic înaintea inițierii tratamentului. Tensiunea arterială va fi reevaluată periodic, atât după inițierea tratamentului, cât și după creșterile dozei. Se recomandă precauție în cazul pacienților cu afecțiuni preexistente care pot fi agravate de creșterea tensiunii arteriale, cum sunt pacienții cu tulburări ale funcției cardiace.

Frecvența cardiacă

Pot apărea creșteri ale frecvenței cardiace, în special în cazul administrării de doze mari. Se recomandă precauție în cazul pacienților cu afecțiuni preexistente care pot fi agravate de creșterea frecvenței cardiace.

Boala cardiacă și riscul de aritmie

Venlafaxina nu a fost evaluată la pacienți cu antecedente recente de infarct miocardic sau boală cardiacă evolutivă instabilă. Prin urmare, se recomandă precauție la acești pacienți.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat cazuri de aritmie cardiacă letală asociată cu utilizarea venlafaxinei, în special în caz de supradozaj. Înainte de prescrierea venlafaxinei la pacienții cu risc crescut de aritmie cardiacă gravă, se va face o evaluare a raportului risc-beneficiu.

Convulsii

Pe parcursul tratamentului cu venlafaxină pot apărea convulsii. La fel ca în cazul tuturor antidepresivelor, se recomandă precauție în inițierea tratamentului cu venlafaxină la pacienții cu convulsii în antecedente, iar pacienții respectivi trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul trebuie întrerupt la orice pacient care dezvoltă convulsii.

Hiponatremie

Pe parcursul tratamentului cu venlafaxină pot apărea cazuri de hiponatremie și/sau sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Acesta a fost raportat cel mai frecvent la pacienții cu depleție volemică sau la cei deshidratați. Pacienții vârstnici, pacienții care utilizează diuretice și pacienții care prezintă depleție volemică de orice etiologie pot prezenta un risc crescut de hiponatremie.

Sângerare anormală

Administrarea de medicamente care inhibă recaptarea serotoninei poate duce la scăderea funcției plachetare. Riscul de sângerare la nivelul pielii și mucoaselor, inclusiv cel de hemoragie digestivă, poate fi accentuat la pacienții care utilizează venlafaxină. Ca și în cazul altor inhibitori ai recaptării serotoninei, se recomandă precauție în utilizarea venlafaxinei la pacienții predispuși la sângerări, inclusiv pacienții tratați cu anticoagulante și inhibitori plachetari.

ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8).

Colesterolul seric

La 5,3% dintre pacienții tratați cu venlafaxină și la 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo timp de cel puțin 3 luni în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, s-au înregistrat creșteri relevante clinic ale colesterolemiei. În cazul tratamentului pe termen lung, trebuie luată în considerare măsurarea valorilor colesterolemiei.

Administrarea concomitentă cu medicamente pentru scăderea ponderală

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța utilizării venlafaxinei în asociere cu medicamente indicate pentru scăderea ponderală, inclusiv fentermina. Nu se recomandă administrarea concomitentă a venlafaxinei cu medicamente indicate pentru scăderea ponderală. Venlafaxina nu este indicată pentru scăderea ponderală, nici în monoterapie, nici în asociere cu alte medicamente.

Manie/hipomanie

La un procent scăzut de pacienți cu tulburări ale dispoziției, tratați cu antidepresive, inclusiv venlafaxină, poate apărea mania/hipomania. La fel ca în cazul altor antidepresive, se recomandă precauție în utilizarea venlafaxinei la pacienții cu antecedente personale sau heredocolaterale de tulburare bipolară.

Agresivitate

La un procent scăzut de pacienți tratați cu antidepresive, inclusiv venlafaxină, poate apărea un comportament agresiv. Acesta a fost raportat la inițierea tratamentului, la modificarea dozei și la întreruperea tratamentului.

La fel ca în cazul altor antidepresive, se recomandă precauție în utilizarea venlafaxinei la pacienții cu antecedente de agresivitate.

Înteruperea tratamentului

Apariția simptomelor de întrerupere la încetarea tratamentului este frecvent întâlnită, în special dacă tratamentul este întrerupt brusc (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea tratamentului (în timpul perioadei de scădere treptată a dozei și după aceea) au apărut la aproximativ 31% dintre pacienții tratați cu venlafaxină și la aproximativ 17% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Riscul de apariție a simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulți factori, inclusiv durata tratamentului, doza și ritmul de scădere a dozei. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt amețeli, tulburările senzoriale (inclusiv parestezia), tulburările de somn (inclusiv insomnia și visele intense), agitația sau anxietatea, greața și/sau vărsăturile, tremorul și cefaleea. În general, aceste simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată, dar pot fi severe la unii pacienți. De regulă, aceste simptome apar în primele zile după întreruperea tratamentului, dar au fost raportate și cazuri foarte rare în care aceste simptome au apărut la pacienți care au omis în mod accidental o doză. În general, aceste simptome au o evoluție autolimitativă și dispar, de obicei, în decurs de 2 săptămâni, deși la unele persoane ele pot persista mai mult timp (2-3 luni sau mai mult). Prin urmare, se recomandă ca întreruperea tratamentului cu venlafaxină să se facă prin scăderea treptată a dozei, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Acatizia/agitația psihomotorie

Utilizarea venlafaxinei a fost asociată cu dezvoltarea acatiziei, caracterizată printr-o stare subiectivă de neliniște sau un disconfort precum și prin necesitatea de mișcare, adesea însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau nemișcat. Apariția acestei tulburări este mai probabilă în primele săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, o creștere a dozei poate fi nocivă.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat rapoartări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Xerostomia

Au fost înregistrate cazuri de xerostomie la 10% dintre pacienții tratați cu venlafaxină. Aceasta poate crește riscul apariției cariilor, de aceea pacienții vor fi avertizați asupra importanței menținerii igienei dentare.

Diabet zaharat

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

[Pentru concentrația de 37.5 mg]

Excipientul Ponceau 4R (E 124) inclus în compoziția capsulelor poate produce reacții alergice. Deoarece capsulele conțin zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-isomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

[Pentru concentrația de 75 mg]

Excipientul galben amurg FCF (E 110) inclus în compoziția capsulelor poate produce reacții alergice. Deoarece capsulele conțin zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-isomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

[Pentru concentrația de 150 mg]

Excipientul galben amurg FCF (E 110) inclus în compoziția capsulelor poate produce reacții alergice.

Deoarece capsulele conțin zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-isomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO)

IMAO neselectivi ireversibili

Venlafaxina nu trebuie utilizată în asociere cu IMAO neselectivi ireversibili. Inițierea tratamentului cu venlafaxină nu trebuie să se facă la mai puțin de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil. Tratamentul cu venlafaxină trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea începerii tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Inhibitor selectiv reversibil al MAO-A (moclobemidă)

Din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic, nu se recomandă asocierea venlafaxinei cu un IMAO reversibil și selectiv, cum este moclobemida. După tratamentul cu un inhibitor reversibil al MAO este permis un timp de așteptare mai scurt de 14 zile înaintea inițierii tratamentului cu venlafaxină. Se recomandă întreruperea tratamentului cu venlafaxină cu cel puțin 7 zile înaintea începerii tratamentului cu un IMAO reversibil (vezi pct. 4.4).

IMAO neselectiv reversibil (linezolid)

Antibioticul linezolid este un inhibitor slab neselectiv și reversibil al MAO, prin urmare nu trebuie administrat pacienților tratați cu venlafaxină (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate reacții adverse severe la pacienții la care s-a întrerupt recent tratamentul cu un IMAO și s-a inițiat tratamentul cu venlafaxină sau la care s-a întrerupt recent tratamentul cu venlafaxină, după care s-a inițiat tratamentul cu un IMAO. Aceste reacții adverse au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greață, vărsături, hiperemie facială tranzitorie, amețeli și hipertermie, cu caracteristici de tipul sindromului neuroleptic malign, convulsii și deces.

Sindromul serotoninergic

Similar altor medicamente serotoninergice, în cursul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care pot influența sistemul de neurotransmisie serotoninergică (inclusiv triptani, ISRS, INRS, litiu, sibutramină, buprenorfină tramadol sau sunătoare [*Hypericum perforatum*]), cu medicamente care influențează metabolizarea serotoninei (cum sunt IMAO, albastru de metilen) sau cu precursori de serotonină (cum sunt suplimentele care conțin triptofan).

În cazul în care situația clinică impune asocierea terapeutică a venlafaxinei cu un ISRS, un INRS sau un agonist al receptorilor serotoninergici (triptan), se recomandă supravegherea atentă a pacientului, în special în perioadele de inițiere a tratamentului și de creștere a dozei. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a venlafaxinei cu precursori de serotonină (cum sunt suplimentele care conțin triptofan) (vezi pct. 4.4).

Substanțe cu acțiune la nivelul SNC

Nu s-a evaluat în mod sistematic riscul pe care îl implică utilizarea venlafaxinei în asociere cu alte substanțe cu acțiune la nivelul SNC. În consecință, se recomandă precauție în administrarea venlafaxinei în asociere cu alte substanțe cu acțiune la nivelul SNC.

Alcool etilic

S-a dovedit că venlafaxina nu crește gradul de afectare psihică și motorie cauzată de alcoolul etilic. Cu toate acestea, similar tuturor substanțelor cu acțiune la nivelul SNC, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic.

Efectele venlafaxinei asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului P450

Studiile *in vivo* arată că venlafaxina este un inhibitor relativ slab al CYP2D6. Venlafaxina nu a inhibat *in vivo* CYP3A4 (alprazolam și carbamazepină), CYP1A2 (cofeină) și CYP2C9 (tolbutamidă) sau CYP2C19 (diazepam).

Efectul altor medicamente asupra venlafaxinei

Ketoconazol (inhibitor al CYP3A4)

Un studiu farmacocinetic cu ketoconazol administrat concomitent cu venlafaxină, efectuat la pacienții metabolizatori rapizi (MR) sau lenți (ML) pe calea CYP2D6 a indicat o valoare mai mare a ASC pentru venlafaxină (70% la pacienții CYP2D6 ML și 21% la pacienții CYP2D6 MR) și a ASC pentru O-desmetilvenlafaxină (33% la pacienții CYP2D6 ML și 23% pacienții CYP2D6 MR). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 (de exemplu, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină) cu venlafaxină poate crește concentrațiile plasmatice de venlafaxină și O-desmetilvenlafaxină. Prin urmare, se recomandă precauție dacă pacientul este tratat concomitent cu un inhibitor de CYP3A4 și venlafaxină.

Efectul venlafaxinei asupra altor medicamente

Litiu

În cazul utilizării concomitente a venlafaxinei și litiului poate apărea sindromul serotoninergic (vezi „Sindromul serotoninergic”).

Diazepam

Venlafaxina nu are efecte asupra parametrilor farmacocinetici și farmacodinamici ai diazepamului și ai metabolitului său activ, desmetildiazepamul. Diazepamul nu pare să influențeze parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei sau ai O-desmetilvenlafaxinei. Nu se cunoaște dacă există o interacțiune farmacocinetică și/sau farmacodinamică cu alte benzodiazepine.

Imipramină

Venlafaxina nu a influențat parametrii farmacocinetici ai imipraminei și ai 2-OH-imipraminei. În cazul administrării unei doze zilnice de venlafaxină cuprinse între 75 mg și 150 mg, creșterea dependentă de doză a ASC pentru 2-OH-desipramină a fost de 2,5 până la 4,5 ori. Imipramina nu a influențat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și O-desmetilvenlafaxinei. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a venlafaxinei și imipraminei.

Haloperidol

Un studiu farmacocinetic cu haloperidol a indicat o scădere cu 42% a clearance-ului oral total, o creștere cu 70% a ASC și o creștere cu 88% a C_{max} , însă nicio modificare a timpului de înjumătățire pentru haloperidol. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții tratați concomitent cu haloperidol și venlafaxină. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Risperidonă

Venlafaxina a determinat creșterea valorii ASC a risperidonei cu 50%, dar nu a influențat în mod semnificativ profilul farmacocinetic al fracțiunii active totale (risperidonă plus 9-hidroxisperidonă). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Metoprolol

Administrarea concomitentă a venlafaxinei și metoprololului la voluntari sănătoși în cadrul unui studiu de interacțiune farmacocinetică privind ambele medicamente a dus la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale metoprololului cu aproximativ 30-40%, fără o influență asupra concentrațiilor plasmatice ale metabolitului său activ, α -hidroximetoprolol. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări la pacienții hipertensivi. Metoprololul nu a influențat profilul farmacocinetic al venlafaxinei și al metabolitului său activ, O-desmetilvenlafaxina. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a venlafaxinei și metoprololului.

Indinavir

Un studiu farmacocinetic cu indinavir a indicat o scădere cu 28% a ASC și o scădere cu 36% a C_{max} pentru indinavir. Indinavirul nu a influențat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetilvenlafaxinei. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Contraceptive orale

După punerea pe piață, au fost raportate sarcini neintenționate la subiecții care au luat contraceptive orale în timpul tratamentului cu venlafaxină. Nu există dovezi clare despre faptul că aceste sarcini au fost rezultatul interacțiunii medicamentului cu venlafaxină. Nu s-a efectuat nici un studiu de interacțiune cu contraceptive hormonale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea venlafaxinei la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Administrarea venlafaxinei la femeile gravide trebuie să se facă numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri.

Similar altor inhibitori ai recaptării serotoninei (ISRS/INRS), pot apărea simptome de întrerupere la nou-născut în cazul în care venlafaxina este utilizată la naștere sau cu puțin timp înainte de naștere. Unii nou-născuți care au fost expuși la venlafaxină în ultima parte a celui de-al treilea trimestru de sarcină au dezvoltat complicații, necesitând alimentație asistată prin canulare, ventilație asistată sau spitalizare prelungită. Asemenea complicații pot surveni imediat după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultima perioadă a sarcinii, poate crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut (HAPPN). Deși asocierea HAPPN cu tratamentul cu INRS nu a fost investigată în niciun studiu, acest risc potențial nu poate fi exclus pentru venlafaxină, luând în considerare mecanismul de acțiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

La nou-născuții ale căror mame au utilizat ISRS/INRS în ultimele stadii ale sarcinii au fost observate următoarele simptome: iritabilitate, tremor, plans persistent, dificultăți la alimentare sau la adormire. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectele serotonergice fie de expunerea la medicament. În majoritatea cazurilor, aceste complicații se manifestă imediat sau în decurs de 24 de ore după naștere.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/ISRN în luna premergătoare nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

Alăptarea

Venlafaxina și metabolitul său activ O-desmetilvenlafaxina sunt excretate în laptele matern. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de sugari alăptați la sân care au prezentat plâns, iritabilitate și

anomalii ale somnului. De asemenea, după întreruperea alăptării au fost raportate simptome asemănătoare cu cele din cadrul sindromului de întrerupere a administrării venlafaxinei. Nu se poate exclude riscul existent pentru sugar. Prin urmare, trebuie luată decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu ELIFY EP luând în considerare beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului cu ELIFY EP pentru mamă.

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

Orice medicament psihoactiv poate afecta judecata, gândirea și capacitățile motorii. Prin urmare, orice pacient tratat cu venlafaxină trebuie avertizat cu privire la posibilitatea afectării capacității sale de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje periculoase.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (>1/10) în cadrul studiilor clinice au fost greață, xerostomie, cefalee și hipersudorație (inclusiv sudorație nocturnă).

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

<i>Aparate și sisteme</i>	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
Tulburări hematologice și limfatice					Trombocitopenie, discrazie sanguină (incluzând agranulocitoză, anemie aplastică, neutropenie, pancitopenie)
Tulburări ale sistemului imunitar					Anafilaxie
Tulburări endocrine					Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție		Decreased appetite			Hyponatraemia
Tulburări psihice		Confuzie Depersonalizare Anorgasmie, Libido scăzut, Nervozitate Insomnie	Halucinații, Derealizare, Agitație, Orgasm anormal (feminin),	Manie	Ideație suicidară și comportament suicidar* Delir, Agresivitate**

		Vise anormale	Apatie, Hipomanie Bruxism		
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală,, Cefalee ***	Somnolență, Tremor, Parestezie, Hipertonie	Acatizie/ Agitație psihomotorie, Sincopă, Mioclonus, Coordonare anormală, Tulburări de echilibru, Disgeuzie	Convulsii	Sindrom neuroleptic malign (SNM), Sindrom serotoninergic, Tulburare extrapiramidală incluzând distonie și diskinezie, Dischinezie tardivă
Tulburări oculare		Tulburari vizuale, inclusiv vedere neclară Midriază, Tulburări de acomodare vizuală			Glaucom cu unghi îngust
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus			Vertij
Tulburări cardiace		Palpitații	Tahicardie		Fibrilație ventriculară, Tahicardie ventriculară (inclusiv torsada vârfurilor)
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială, vasodilatație (de cele mai multe ori hiperemie facială tranzitorie)	Hipotensiune arterială ortostatică		Hipotensiune arterială, Sângerare (sângerarea membranei mucoase)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Căscat			Eozinofilie pulmonara
Tulburări gastro-intestinale	Greață, Xerostomie	Vărsături, Diaree, Constipație	Hemoragie gastrointestinală		Pancreatită

Tulburări hepatobiliare					Hepatită, Valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză (inclusiv transpirații nocturne)		Angioedem, Fotosensibilitate, Echimoză, Eruptii cutanate tranzitorii, Alopecie		Sindrom Stevens-Johnson, Eritem polimorf, Necroliză epidermică toxică, Prurit, Urticarie
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv					Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie (în principal ezitare urinară), Polakiurie	Retenție urinară	Incontinență urinară	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Tulburări menstruale asociate cu sângerări crescute sau sângerări iregulate (de exemplu menoragie, metroragie), Tulburări de ejaculare, Disfuncție erectilă			hemoragie postpartum****
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie (oboseală), frisoane			
Investigații		Colesterol crescut în sânge	Creștere ponderală Scădere ponderală		Interval QT prelungit pe electrocardiogramă, timp de sângerare prelungit, Hiperprolactinemie

* Au fost raportate cazuri de ideeație suicidară și comportament suicidar în timpul tratamentului cu venlafaxină sau la întreruperea la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4).

** Vezi pct. 4.4

*** În studiile clinice combinate, incidența cefaleei cu venlafaxină și placebo au fost similare.

**** Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/ISRN (vezi pct. 4.4, 4.6).

Întreruperea tratamentului cu venlafaxină (în special când aceasta se face în mod brusc) duce în mod frecvent la apariția simptomelor de întrerupere. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt amețeali, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, vertij, cefalee și sindrom gripal. În general, aceste reacții sunt de intensitate ușoară până la moderată și autolimitate, însă pot fi severe și/sau prelungite la unii pacienți. Prin urmare, atunci când tratamentul cu venlafaxină nu mai este necesar, întreruperea acestuia trebuie să se facă prin reducerea treptată a dozei (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

În general, profilul reacțiilor adverse la venlafaxinei (în studii clinice placebo-controlate) la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) a fost similar cu cel observat la adulți. La fel ca la adulți, au fost observate scăderea apetitului alimentar, scăderea ponderală, creșterea tensiunii arteriale și creșterea colesterolemiei (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți s-a observat ideeația suicidară ca reacție adversă. De asemenea, a fost raportat un număr crescut de cazuri de ostilitate și, în special în tulburarea depresivă majoră, de autovătămare.

La copii și adolescenți s-au observat în special următoarele reacții adverse: dureri abdominale, agitație, dispepsie, echimoze, epistaxis și mialgie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În experiența ulterioară punerii pe piață, supradozajul cu venlafaxină a fost raportat în special în cazul asocierii cu alcool etilic și/sau alte medicamente. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul supradozajului includ tahicardie, modificări ale nivelului de conștiență (mergând de la somnolență până la comă), midriază, convulsii și vărsături. S-au raportat și alte reacții adverse, inclusiv modificări electrocardiografice (de exemplu prelungire a intervalului QT, bloc de ramură, prelungire a complexului QRS), tahicardie ventriculară, bradicardie, hipotensiune arterială, vertij și deces.

Studiile retrospective publicate indică faptul că supradozajul cu venlafaxină poate fi asociat unui risc crescut de evoluție letală, comparativ cu cel observat în cazul antidepresivelor ISRS, dar mai mic decât cel observat în cazul antidepresivelor triciclice. Studiile epidemiologice au arătat că pacienții tratați cu venlafaxină prezintă un număr mai mare de factori de risc suicidar decât pacienții tratați cu ISRS. Nu este clară măsura în care constatarea unui risc crescut de evoluție letală poate fi atribuită toxicității generate de supradozajul cu venlafaxină sau, dimpotrivă, unor caracteristici ale pacienților tratați cu venlafaxină.

Prescrierea de venlafaxină trebuie să se facă cu cea mai mică doză de medicament, respectând buna coordonare a tratamentului pacientului, în scopul reducerii riscului de supradozaj.

Tratamentul recomandat

Se recomandă măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale și măsuri simptomatice; vor fi monitorizate ritmul cardiac și semnele vitale. Nu se recomandă inducerea vărsăturilor în cazul în care există risc de aspirație. Poate fi indicat lavajul gastric, dacă este efectuat la scurt timp după ingestie sau la pacienții simptomatici. Administrarea de cărbune activat poate, de asemenea, să limiteze absorbția substanței active. Diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și transfuzia de schimb au o probabilitate mică de a aduce beneficii. Nu se cunosc antidoturi specifice pentru venlafaxină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, alte antidepresive
Codul ATC: N06AX16.

Se pare că mecanismul acțiunii antidepresive a venlafaxinei la om se asociază cu potențarea activității neurotransmițătorilor la nivelul sistemului nervos central. Studiile preclinice au arătat că venlafaxina și metabolitul său principal, O-desmetilvenlafaxina, sunt inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei. De asemenea, venlafaxina este un inhibitor slab al captării dopaminei. Venlafaxina și metabolitul său activ reduc responsivitatea β -adrenergică, atât după administrarea în regim acut (în doză unică), cât și cronic. Venlafaxina și ODV sunt în mare măsură similare din punct de vedere al acțiunii globale asupra recaptării neurotransmițătorilor și legării de receptori.

In vitro, venlafaxina nu are practic nicio afinitate față de receptorii muscarinici, colinergici, H₁-histaminergici sau α_1 -adrenergici la nivelul creierului de șobolan. Activitatea farmacologică asupra acestor receptori poate fi asociată cu diferite reacții adverse observate în cazul altor medicamente antidepresive, cum sunt reacțiile adverse de tip anticolinergic, sedativ sau cardiovascular.

Venlafaxina nu prezintă nicio activitate de inhibare a monoaminoxidazei (MAO).

Studiile *in vitro* au relevat faptul că venlafaxina nu are, practic, nicio afinitate pentru receptorii sensibili la opiacee și benzodiazepine.

Episoade depresive majore

Eficacitatea tratamentului episoadelor depresive majore cu venlafaxină sub formă de comprimate cu eliberare imediată a fost demonstrată în cadrul a cinci studii randomizate în regim dublu-orb, placebo-controlate, desfășurate pe termen scurt, cu durata cuprinsă între 4 și 6 săptămâni, în cadrul cărora s-au utilizat doze de cel mult 375 mg pe zi. Eficacitatea tratamentului episoadelor depresive majore cu venlafaxină sub formă de capsule cu eliberare prelungită a fost demonstrată în cadrul a două studii placebo-controlate, desfășurate pe termen scurt, cu durata cuprinsă între 8 și 12 săptămâni, în cadrul cărora s-au utilizat doze cuprinse între 75 și 225 mg pe zi.

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienții adulți din ambulatoriu care au răspuns la tratamentul cu venlafaxină sub formă de capsule cu eliberare prelungită (75, 150 sau 225 mg) administrat într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu aceeași doză de venlafaxină cu eliberare prelungită sau cu placebo, timp de cel mult 26 de săptămâni, fiind observați pentru depistarea recăderilor.

În cadrul unui al doilea studiu pe termen lung, eficacitatea venlafaxinei în prevenirea recurenței episoadelor depresive pe o perioadă de 12 luni a fost stabilită printr-un studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienții adulți din ambulatoriu cu episoade depresive majore recurente care au răspuns la tratamentul cu venlafaxină (100 până la 200 mg pe zi, de două ori pe zi) în ultimul episod de depresie.

Tulburarea de anxietate generalizată

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită în tratamentul tulburării de anxietate generalizată (TAG) a fost evidențiată în cadrul a două studii cu durată de 8 săptămâni, placebo-controlate, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), precum și în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni, placebo-controlat, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), și a unui studiu cu durată de 6 luni, placebo-controlat, cu doză flexibilă (37,5; 75 și 150 mg pe zi), efectuate la pacienții adulți din ambulatoriu.

Cu toate că doza de 37,5 mg pe zi s-a dovedit, de asemenea, superioară față de placebo, eficacitatea acesteia nu a fost dovedită în mod consecvent, ca în cazul dozelor mai mari.

Tulburarea de anxietate socială

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită în tratamentul tulburării de anxietate socială a fost evidențiată în cadrul a patru studii multicentrice, dublu-oarbe, cu grupuri paralele de studiu, placebo-controlate, cu doză flexibilă, cu durată de 12 săptămâni, și a unui studiu dublu-orb, cu grupuri paralele de studiu, placebo-controlate, cu doză fixă/flexibilă, cu durată de 6 luni, efectuate la pacienții adulți din ambulatoriu. Pacienților li s-au administrat doze cuprinse între 75 și 225 mg pe zi. În cadrul studiului cu durată de 6 luni, nu au existat dovezi ale unei eficacități superioare la grupul la care s-au administrat doze de 150 până la 225 mg pe zi față de cel la care s-a administrat doza de 75 mg pe zi.

Tulburarea de panică

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită în tratamentul tulburării de panică a fost determinată în cadrul a două studii multicentrice, dublu-oarbe, placebo-controlate, cu durată de 12 săptămâni, efectuate la pacienții adulți din ambulatoriu cu tulburare de panică, cu sau fără agorafobie. Doza inițială administrată în studiile privind tulburarea de panică a fost de 37,5 mg pe zi, timp de 7 zile. Ulterior, pacienților li s-au administrat doze fixe de 75 mg până la 150 mg pe zi în cadrul unui studiu și de 75 mg până la 225 mg pe zi în cadrul celui alt studiu.

De asemenea, eficacitatea a fost determinată în cadrul unui studiu dublu-orb de lungă durată, cu grupuri paralele de studiu, placebo-controlat, privind siguranța, eficacitatea și prevenirea recăderilor pe termen lung la pacienții adulți din ambulatoriu care au răspuns la tratamentul administrat în regim deschis. În continuare, pacienții au fost tratați cu aceeași doză de venlafaxină sub formă de capsule cu eliberare prelungită pe care o utilizau la finalul etapei de studiu în regim deschis (75 mg, 150 mg sau 225 mg).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Venlafaxina este metabolizată în proporție mare, în principal la metabolitul său activ, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Valoarea medie \pm DS a timpilor de înjumătățire plasmatică pentru venlafaxină și ODV sunt de 5 ± 2 ore, respectiv 11 ± 2 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru pentru venlafaxină și ODV sunt atinse în decurs de 3 zile de tratament cu administrare orală de doze repetate. Venlafaxina și ODV prezintă o evoluție liniară a parametrilor farmacocinetici în cazul administrării de doze cuprinse în intervalul 75 mg și 450 mg pe zi.

Absorbție

După administrarea unei doze orale unice de venlafaxină sub formă de comprimate cu eliberare imediată, venlafaxina este absorbită în proporție de cel puțin 92%. Biodisponibilitatea absolută este de 40% până la 45%, datorită metabolizării presistemice. După administrarea venlafaxinei sub formă de comprimate cu eliberare imediată, concentrațiile plasmatice maxime ale venlafaxinei și ODV sunt atinse după 2 ore și respectiv 3 ore. După administrarea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatice maxime ale venlafaxinei și ODV sunt atinse după 5,5 ore și respectiv 9 ore. Dacă sunt administrate doze zilnice egale de venlafaxină, fie sub formă de comprimate cu eliberare imediată, fie sub formă de capsule cu eliberare prelungită, utilizarea de capsule cu eliberare prelungită determină o viteză de absorbție mai lentă, însă același grad de absorbție comparativ cu forma de comprimate cu eliberare imediată. Alimentele nu influențează biodisponibilitatea venlafaxinei și ODV.

Distribuție

Legarea venlafaxinei și a ODV la nivelul proteinelor plasmatiche umane este minimă la concentrațiile plasmatiche terapeutice (27%, respectiv 30%). Ca urmare a administrării intravenoase, volumul de distribuție al venlafaxinei la starea de echilibru este de $4,4 \pm 1,6$ L/kg.

Metabolizare

Venlafaxina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxina este biotransformată prin intermediul CYP2D6 în principalul său metabolit activ, ODV. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxina este metabolizată prin intermediul CYP3A4 într-un metabolit minor, mai puțin activ, N-desmetilvenlafaxina. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxina este un inhibitor slab al CYP2D6. Venlafaxina nu inhibă CYP1A2, CYP2C9 sau CYP3A4.

Eliminare

Venlafaxina și metabolitul său activ sunt în principal excretate renal. Aproximativ 87% din doza de venlafaxină se regăsește în urină în următoarele 48 de ore sub formă de venlafaxină nemodificată (5%), ODV neconjugat (29%), ODV conjugat (26%) sau alți metaboliți minori inactivi (27%). Valorile medii \pm DS ale clearance-ului plasmatic la starea de echilibru pentru venlafaxină și ODV sunt de $1,3 \pm 0,6$ l/oră și kg și respectiv $0,4 \pm 0,2$ l/oră și kg.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta și sex

Vârsta și sexul subiectului nu influențează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai ODV.

Metabolizatori rapizi/lenți pe calea CYP2D6

Concentrațiile plasmatiche ale venlafaxinei sunt mai mari la metabolizatorii lenți decât la metabolizatorii rapizi pe calea CYP2D6. Deoarece expunerile totale (ASC) ale venlafaxinei și ODV sunt similare la metabolizatorii lenți și cei rapizi pe calea CYP2D6, nu este necesară diferențierea dozelor de venlafaxină pentru aceste două categorii de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Timpii de înjumătățire plasmatică pentru venlafaxină și ODV s-au prelungit la subiecții cu scor Child-Pugh A (insuficiență hepatică ușoară) și Child-Pugh B (insuficiență hepatică moderată) față de subiecții cu funcție hepatică normală. Clearance-ul oral s-a redus atât pentru venlafaxină, cât și pentru ODV. S-a observat un grad mare de variabilitate de la un subiect la altul. Datele privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții care efectuează ședințe de dializă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al venlafaxinei s-a prelungit cu aproximativ 180%, iar clearance-ul s-a redus cu aproximativ 57% față de subiecții cu funcție renală normală, iar timpul de înjumătățire plasmatică pentru ODV s-a prelungit cu aproximativ 142%, în timp ce clearance-ul s-a redus cu aproximativ 56%. La pacienții cu insuficiență renală severă și la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu venlafaxină efectuate la șobolani și șoareci nu au indicat nicio dovadă de carcinogeneză. O gamă largă de teste *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că venlafaxina nu este mutagenă.

Studiile la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au indicat în cazul șobolanilor o scădere a greutatei corporale a puilor, o creștere a numărului de nou-născuți morți și o creștere a deceselor puilor în cursul primelor 5 zile de alăptare. Nu se cunoaște cauza acestor decese. Aceste efecte au apărut la doza de 30 mg/kg și zi, care este de 4 ori mai mare decât doza zilnică la om, de 375 mg de venlafaxină

(calculată în mg/kg). Doza maximă la care nu au apărut aceste efecte a fost de 1,3 ori mai mare decât doza administrată la om. Nu se cunoaște riscul potențial la om.

Într-un studiu la șobolani în care au fost expuși la ODV atât masculi, cât și femele, s-a observat o reducere a fertilității. Expunerea a fost de aproximativ 1-2 ori mai mare decât cea dată de administrarea la om a dozei de venlafaxină de 375 mg pe zi. Nu se cunoaște relevanța acestei constatări pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

ELIFY EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei:

Sfere de zahăr (conțin sucroză)

Etilceluloză (E 462)

Hidroxiopropilceluloză

Hipromeloză (E 464)

Talc (E 553b)

Sebacat de dibutil

Acid oleic

Dioxid de siliciu coloidal

Capsulă:

Gelatină

Laurilsulfat de sodiu

Ponceau 4R (E 124)

Galben de chinolină (E 104)

Dioxid de titan (E 171).

ELIFY EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei:

Sfere de zahăr (conțin sucroză)

Etilceluloză (E 462)

Hidroxiopropilceluloză

Hipromeloză (E 464)

Talc (E 553b)

Sebacat de dibutil

Acid oleic

Dioxid de siliciu coloidal.

Capsulă:

Gelatină

Laurilsulfat de sodiu

Galben amurg FCF (E 110)

Galben de chinolină (E 104)

Dioxid de titan (E 171).

ELIFY EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei:

Sfere de zahăr (conțin sucroză)

Etilceluloză (E 462)

Hidroxiopropilceluloză

Hipromeloză (E 464)

Talc (E 553b)
Sebacat de dibutil
Acid oleic
Dioxid de siliciu coloidal.

Capsulă:
Gelatină
Laurilsulfat de sodiu
Galben amurg FCF (E 110)
Galben de chinolină(E 104)
Albastru brevetat V (E 131)
Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilitați

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 20, 28, 30, 50, 98 și 100 capsule ambalate în blistere din PVC/Al.
Cutii cu 50 și 100 capsule în flacon din PEÎD cu capac din PEÎD cu filet și un plic cu gel de siliciu (deshidratant).

Este posibil ca nu toate măsurile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street,
3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ELIFY EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită: 4725/2012/01-02-03-04-05-06-07-08
ELIFY EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită: 4726/2012/01-02-03-04-05-06-07-08
ELIFY EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită: 4727 /2012/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023