

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EFFECTIN EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

EFFECTIN EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

EFFECTIN EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

EFFECTIN EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține clorhidrat de venlafaxină 42,43 mg, echivalent cu venlafaxină 37,5 mg.

EFFECTIN EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține clorhidrat de venlafaxină 84,85 mg, echivalent cu venlafaxină 75 mg.

EFFECTIN EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține clorhidrat de venlafaxină 169,7 mg, echivalent cu venlafaxină 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită.

EFFECTIN EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule nr. 3 (15,9 mm x 5,82 mm), cu capac de culoare gri deschis, opac și corp portocaliu, opac, inscripționate cu cerneală roșie cu 'W' și '37.5'.

EFFECTIN EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule nr. 1 (19,4 mm x 6,91 mm), cu capac și corp portocaliu, opace, inscripționate cu cerneală roșie cu 'W' și '75'.

EFFECTIN EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule nr. 0 (23,5 mm x 7,65 mm), cu capac și corp portocaliu închis, opace, inscripționate cu cerneală albă cu 'W' și '150'.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.

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 375mg pe zi. Dozele pot fi crescute la intervale de 2 săptămâni sau mai mari. Dacă situația clinică, datorită 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 menținută cea mai mică doză eficace.

Tratamentul pacienților trebuie să se întindă 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 antidepressive trebuie să continue timp de cel puțin șase luni după remisie.

Tulburare 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 cea mai mică doză eficace.

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.

Tulburare 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 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.

Tulburare de panică

Se recomandă utilizarea unei doze de venlafaxină cu eliberare prelungită de 37,5 mg pe zi, timp de 7 zile. Doza trebuie apoi 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 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.

Pacienți 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 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.

Copii și adolescenți

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 utilizarea 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 vârste sub 18 ani.

Pacienți 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.

Pacienți 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.

Simptome 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). Cu toate acestea, perioada de timp necesară pentru scăderea treptată a dozei și reducerea cantității dozei poate depinde de doză, durata terapiei și de fiecare pacient în parte. La unii pacienți este posibil să fie necesară întreruperea tratamentului treptat, pe o perioadă de câteva luni sau mai mult. 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

Medicamentul este destinat administrării orale.

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

Pacienții tratați cu comprimate de venlafaxină cu eliberare imediată pot trece pe tratamentul cu capsule de venlafaxină cu eliberare prelungită, utilizând cea mai apropiată doză zilnică echivalentă. De exemplu doza de 37,5 mg comprimate de venlafaxină cu eliberare imediată administrată de două ori pe zi poate fi înlocuită cu doza de 75 mg capsule de venlafaxină 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 materiile fecale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (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 tratamentului 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.

Alte tulburări psihice pentru care este prescrisă venlafaxina pot, de asemenea, să fie 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, de aceea trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului. O metaanaliză a studiilor clinice controlate cu placebo privind tratamentul cu antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice a indicat un risc crescut de comportament suicidar în cazul tratamentului cu antidepresive, comparativ cu cel cu placebo, la pacienții cu vârste sub 25 de ani.

Tratamentul medicamentos trebuie 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 cei care au grijă de aceștia) 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 cu privire la obligația de a solicita asistență medicală imediat ce apar astfel de simptome.

Copii și adolescenți

Venlafaxina capsule cu eliberare prelungită nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârste sub 18 ani. Comportamentele de tip suicidar (tentative de suicid sau ideație suicidară) și ostilitatea (în principal agresivitate, comportament opozițional și mânie) au fost observate mai frecvent în cadrul studiilor clinice la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive decât la cei cărora li s-a administrat placebo. Dacă, în ciuda 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.

Sindrom serotoninergic

La fel ca în cazul altor medicamente serotoninergice, în cursul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninergic, o afecțiune cu potențial letal, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente ce pot afecta sistemul neurotransmițătorilor serotoninergici (incluzând triptani, ISRS, IRSN, amfetamine, litiu, sibutramină, sunătoare [*Hypericum perforatum*] fentanil și analogii săi, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidină, metadonă și pentazocină), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei, (cum sunt inhibitorii de MAO, de exemplu albastru de metilen), cu precursori

de serotonină (cum sunt suplimentele care conțin triptofan) sau cu antipsihotice sau alți antagoniști dopaminergici (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

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

Dacă tratamentul concomitent cu venlafaxină și alți agenți care pot afecta 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 precursorii serotoninei (cum sunt suplimentele care conțin triptofan) nu este recomandată.

Glaucom 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.

Tensiune 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 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 ce pot fi agravate de creșterea tensiunii arteriale, de exemplu la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Frecvență cardiacă

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

Boală cardiacă și riscul de aritmie

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

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, cazuri de prelungire a intervalului QTc, torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară și aritmie cardiacă letală au fost raportate după utilizarea venlafaxinei, în special în caz de supradozaj sau la pacienții cu alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc/torsada vârfurilor. Înainte de prescrierea venlafaxinei la pacienții cu risc crescut de aritmie cardiacă gravă sau prelungire a intervalului QTc, se va face o evaluare a raportului risc-beneficiu (vezi pct. 5.1).

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 prin orice alt mecanism pot prezenta un risc crescut de hiponatremie.

Sângerare anormală

Medicamentele care inhibă captarea serotoninei pot determina scăderea funcției plachetare. Evenimentele de sângerare asociate cu utilizarea ISRS și IRNS pot varia de la echimoze, hematoame, epistaxis și peteșii până la hemoragii gastro-intestinale și hemoragii cu potențial letal. Riscul de hemoragie 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.

Colesterol seric

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

Administrare concomitentă cu medicamente pentru scăderea ponderală

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța utilizării venlafaxinei concomitent 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 în greutate, nici în monoterapie, nici în asocieră cu alte produse.

Manie/hipomanie

La un procent mic de pacienți cu tulburări ale dispoziției care sunt 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 unii 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.

Înterupere a tratamentului

Efectele întreruperii tratamentului sunt bine cunoscute la antidepresive și câteodată aceste efecte pot fi prelungite și severe. Suicid / ideatie suicidară și agresivitate au fost observate la pacienți în timpul schimbărilor regimului de dozare a venlafaxinei, inclusiv în timpul întreruperii tratamentului. De aceea, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape când doza este redusă sau în timpul întreruperii tratamentului (vezi mai sus la punctul 4.4 - Suicid/ideatie suicidară sau agravarea stării clinice și Agresivitate). 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 reducerii treptate a dozei și după aceea) au apărut la aproximativ 31% dintre pacienții tratați cu venlafaxină și la aproximativ 17% dintre pacienții care au luat placebo.

Riscul de apariție a simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulți factori, inclusiv durata tratamentului, doza și ritmul de reducere a dozei. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt amețea, tulburările senzoriale (inclusiv parestezia), tulburările de somn (inclusiv insomnia și visele intense), agitația sau anxietatea, greața și/sau vărsăturile, tremorul, cefaleea, tulburări de vedere și hipertensiune arterială. În general, aceste simptome sunt de intensitate slabă sau moderată, dar pot fi severe la unii pacienți. Ele apar de obicei în primele zile de la 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 reducerea treptată a dozei pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2). La unii pacienți întreruperea tratamentului poate dura luni sau mai mult.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN) pot determina simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncția sexuală de lungă durată, în care simptomele au continuat chiar și după întreruperea tratamentului cu IRSN.

Acatizie/agitația psihomotorie

Utilizarea venlafaxinei a fost asociată cu dezvoltarea acatiziei, caracterizată printr-o stare de neliniște neplăcută sau agasantă și nevoie de mișcare, adesea însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau liniștit. Apariția acestei tulburări este mai probabilă în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, o creștere a dozei poate fi dăunătoare.

Xerostomie

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

În cazul pacienților cu diabet, tratamentul cu ISRS sau venlafaxină poate afecta controlul glicemic. Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau a antidiabeticului cu administrare orală.

Interacțiuni cu testele de laborator

Rezultate fals-pozitive ale testelor de screening imunometrice din urină pentru fenciclidină (PCP) și amfetamină au fost raportate la pacienții care utilizau venlafaxină. Acest fapt este determinat de lipsa de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive ale testului pot să apară și după câteva zile de la întreruperea tratamentului cu venlafaxină. Testele de confirmare, cum sunt gaz cromatografia sau spectrometria de masă, vor diferenția venlafaxina de PCP și amfetamină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii monoaminooxidazei (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, precum 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 slab inhibitor 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 au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greață, vărsături, hiperemie facială tranzitorie, amețelă și hipertermie cu caracteristici similare sindromului neuroleptic malign, convulsii și deces.

Sindrom serotoninergic

La fel ca în cazul altor medicamente serotoninergice, în cursul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninergic, o afecțiune cu potențial letal, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente ce pot afecta sistemul neurotransmițătorilor serotoninergici (incluzând triptani, ISRS, IRSN, amfetamine, litiu, sibutramină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], fentanil și analogii săi, tramadol, dextrometofan, tapentadol, petidină, metadonă și pentazocină), cu medicamente care afectează

metabolizarea serotoninei (cum sunt inhibitorii de MAO, de exemplu albastru de metilen), cu precursori de serotonină (cum sunt suplimentele care conțin triptofan) sau cu antipsihotice sau alți antagoniști dopaminergici (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

În cazul în care situația clinică impune asocierea terapeutică a venlafaxinei cu un ISRS, un IRSN 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 concomitent cu alte substanțe cu acțiune la nivelul SNC. În consecință, se recomandă precauție în administrarea venlafaxinei concomitent 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, la fel ca în cazul tuturor substanțelor cu acțiune la nivelul SNC, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic.

Medicamente care prelungesc intervalul QTc

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu, torsada vârfurilor) este crescut de administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Clasele relevante de medicamente includ:

- antiaritmice clasa Ia și III (de exemplu, chinidină, amiodaronă, sotalol, dofetilidă)
- unele antipsihotice (de exemplu, tioridazină)
- unele macrolide (de exemplu, eritromicină)
- unele antihistaminice
- unele antibiotice chinolonice (de exemplu, moxifloxacină)

Lista de mai sus nu este exhaustivă și trebuie evitate și alte medicamente individuale care prelungesc semnificativ intervalul QTc.

Efectul altor medicamente asupra venlafaxinei

Ketoconazol (inhibitor al CYP3A4)

Un studiu farmacocinetic efectuat cu ketoconazol la pacienții metabolizatori rapizi (MR) sau lenți (ML) pe calea CYP2D6 a indicat o valoare mai mare a ASC pentru venlafaxină (70% și 21% la pacienții CYP2D6 ML, respectiv MR) și O-desmetilvenlafaxină (33% și 23% la pacienții CYP2D6 ML, respectiv MR) după administrarea concomitentă cu ketoconazol. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 (de exemplu, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină) și venlafaxinei poate crește concentrațiile 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, desmetil-diazepam. Diazepamul nu pare să modifice parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei sau ai O-desmetil-venlafaxinei. Nu se cunoaște dacă există o interacțiune farmacocinetică și/sau farmacodinamică cu alte benzodiazepine.

Imipramină

Venlafaxina nu a modificat 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 modificat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetil-venlafaxinei. 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 plasmatică prin eliminare 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 nivelului ASC al risperidonei cu 50%, dar nu a modificat 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 condus la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale metoprololului cu aproximativ 30-40%, fără a afecta concentrațiile plasmatice ale metabolitului său activ, α -hidroximetoprolol. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări la pacienții hipertensivi. Metoprololul nu a modificat profilul farmacocinetic al venlafaxinei și al metabolitului său activ, O-desmetil-venlafaxina. 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 modificat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetil-venlafaxinei. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Medicamentele 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).

Contraceptive orale

În experiența 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 niciun 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 efectuată numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri.

La fel ca în cazul altor inhibitori ai recaptării serotoninei (ISRS/IRSN), pot apărea simptome de întrerupere la nou-născut în cazul în care venlafaxina este utilizată până la naștere sau până 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, susținere respiratorie 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 a nou-născutului (PPHN). Deși asocierea PPHN cu tratamentul cu IRSN 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 un ISRS/IRSN în ultima parte a sarcinii pot fi observate următoarele simptome: iritabilitate, tremor, hipotonie, plâns persistent și dificultăți de supt sau de somn. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectele serotonergice, fie de simptomele sindromului de întrerupere. În majoritatea cazurilor, aceste complicații sunt observate imediat sau în decurs de 24 de ore de la naștere.

Alăptarea

Venlafaxina și metabolitul său activ O-desmetil-venlafaxina se elimină în laptele matern. Au fost raportate, ulterior punerii pe piață, cazuri de sugari alăptați la sân care au manifestat plâns, iritabilitate și anomalii ale somnului. De asemenea, după întreruperea alăptării au fost raportate simptome asemănătoare cu întreruperea administrării venlafaxinei. Nu se poate exclude riscul existent pentru sugar. Prin urmare, decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu EFECTIN EP trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului cu EFECTIN EP pentru mamă.

Fertilitatea

Într-un studiu în care șobolani masculi și femele au fost expuși la O-desmetil-venlafaxină s-a observat fertilitate redusă. Relevanța acestui rezultat la om nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

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

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate ca fiind foarte frecvente ($>1/10$) în cadrul studiilor clinice au fost greață, xerostomie, cefalee și sudorație (inclusiv sudorație nocturnă).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme, organe, categoria de frecvență și în ordine descrescătoare a gravității medicale în cadrul fiecărei categorii de 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 $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				Agranulocitoză*, Anemie aplastică*, Pancitopenie*, Neutropenie*	Trombocitopenie*	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică*		
Tulburări endocrine				Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic*	Creșterea prolactinei sanguine*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar		Hiponatremie*		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Insomnie	Stare de confuzie*, Depersonalizare*, Vise anormale, Nervozitate, Scăderea libidoului, Agitație*, Anorgasmie,	Manie, Hipomanie, Halucinații, Pierderea contactului cu realitatea, Orgasm anormal, Apatie, Bruxism*	Delir*		Ideație suicidară și conduită suicidară ^a , Agresivitate ^b
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* ^c , Amețeală, Sedare	Acatizie*, Tremor, Parestezie, Disgeuzie	Sincopă, Mioclonii, Tulburări de echilibru*, Coordonare anormală*, Diskinezie*	Sindrom neuroleptic malign (SNM)*, Sindrom serotoninergic*, Convulsii, Distonie*	Diskinezie tardivă*	
Tulburări oculare		Tulburări vizuale, Anomalii de acomodare, inclusiv vedere încețoșată, Midriază		Glaucom cu unghi închis*		
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus*				Vertij
Tulburări cardiace		Tahicardie, Palpitații*		Torsada vârfurilor*, Tahicardie ventriculară*, Fibrilație ventriculară, Interval QT prelungit pe electrocardiogramă*		Cardiomiopatie de stres (cardiomiopatie Takotsubo)*
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială, Bufeuri	Hipotensiune arterială ortostatică, Hipotensiune*			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*, Căscat		Boală pulmonară interstițială*, Eozinofilie pulmonară*		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Xerostomie , Constipație	Diaree*, Vărsături	Hemoragie gastro-intestinală*	Pancreatită*		
Tulburări hepatobiliare			Valori anormale ale testelor funcționale hepatice*	Hepatită*		
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză* (inclusiv sudorație nocturnă)*	Erupție cutanată tranzitorie, Prurit*	Urticarie*, Alopecie*, Echimoze, Angioedem , Reacții de fotosensibilitate,	Sindrom Stevens-Johnson*, Necroliză toxică epidermică*, Eritem multiform*		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Hipertonie		Rabdomioliză*		
Tulburări renale și ale cailor urinare		Ezitare urinară, Retenție urinară, Polakiurie*	Incontinență urinară*			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Menoragie*, Metroragie*, Disfuncție erectilă ^b , Tulburări de ejaculare ^b				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, Astenie, Frisoane*			Hemoragie la nivelul mucoaselor*	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		Scădere ponderală, Creștere ponderală, Creșterea valorilor colesterolului seric			Prelungirea timpului de sângerare*	

*Reacție adversă la medicament identificată după punerea pe piață

a S-au raportat cazuri de ideeație suicidară și de conduită suicidară în cursul tratamentului cu venlafaxină sau la scurt timp după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

b Vezi pct. 4.4.

c În studiile clinice cumulate, incidența cefaleei a fost similară pentru venlafaxină și placebo.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului cu venlafaxină (în special când aceasta se face în mod brusc) conduce în mod frecvent la apariția simptomelor de întrerupere. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt amețeală, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, vertij, cefalee, sindrom gripal, tulburări de vedere și hipertensiune arterială. În general, aceste reacții sunt de intensitate slabă sau moderată și autolimitative, 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. Cu toate acestea, la unii pacienți au apărut agresivitate severă și ideeație suicidară, la reducerea dozei sau în timpul întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

În general, profilul de reacții adverse la venlafaxină (din studii clinice controlate cu placebo) la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse 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 nivelurilor serice ale colesterolului (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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@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 prelungirea intervalului QT, bloc de ramură, prelungirea complexului QRS [vezi pct. 5.1]), 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 conducere a tratamentului pacientului, în scopul reducerii riscului de supradozaj.

Tratament 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: Alte Antidepresive, Codul ATC: N06AX16.

Mecanism de acțiune

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-desmetil-venlafaxina (ODV) sunt inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei. De asemenea, venlafaxina este un slab inhibitor 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 a legării la 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 antidepressiv, cum sunt reacțiile adverse de tip anticolinergic, sedativ sau cardiovascular.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Episoade depresive majore

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

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienții ambulatori adulți care au răspuns la tratamentul administrat într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, cu venlafaxină cu eliberare prelungită (75, 150 sau 225 mg) au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu aceeași doză de venlafaxină cu eliberare prelungită sau administrarea 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, controlat cu placebo, la pacienți ambulatori adulți 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.

Tulburare 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 durata de 8 săptămâni, controlate cu placebo, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), precum și în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, controlat cu placebo, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), și a unui studiu cu durata de 6 luni, controlat, cu placebo, cu doză flexibilă (37,5; 75 și 150 mg pe zi), la pacienți 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.

Tulburare 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, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele de studiu, controlate cu placebo, cu doză flexibilă, cu durata de 12 săptămâni, și a unui studiu dublu-orb, pe grupuri paralele de studiu, controlate cu placebo, cu doză fixă/flexibilă, cu durata de 6 luni, la pacienți adulți din ambulatoriu. Pacienților li s-au administrat doze cuprinse între 75 și 225 mg pe zi. În cadrul studiului cu durata de 6 luni, nu au existat dovezi ale unei eficacități superioare în grupul la care s-au administrat doze de 150 până la 225 mg pe zi față de cel în care s-a administrat doza de 75 mg pe zi.

Tulburare 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, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți adulți din ambulatoriu cu tulburare de panică, cu sau fără agorafobie. Doza inițială 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 până la 150 mg pe zi în cadrul unui studiu, și de 75 până la 225 mg pe zi în cadrul celuilalt studiu.

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

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu aprofundat, dedicat intervalului QTc la subiecți sănătoși, venlafaxina nu a prelungit intervalul QT până la vreun grad clinic relevant, la doza supra-terapeutică de 450 mg/zi (administrată ca 225 mg de două ori pe zi).

Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc / torsada vârfurilor și aritmii ventriculare după punerea pe piață, în special la supradozaj sau la pacienții cu alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc / torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4, 4.8 și 4.9).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Venlafaxina este metabolizată în proporție mare, în principal la metabolitul său activ, O-desmetil-venlafaxina (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 doze repetate administrate oral. Venlafaxina și ODV prezintă o evoluție liniară a parametrilor farmacocinetici în intervalul de doze cuprins între 75 mg și 450 mg pe zi.

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de venlafaxină 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 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, capsulele 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 afectează biodisponibilitatea venlafaxinei și a ODV.

Distribuție

Legarea venlafaxinei și a ODV la proteinele plasmatice umane este minimă pentru concentrațiile terapeutice (27%, respectiv 30%). În urma 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-desmetil-venlafaxina. 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/kg și, respectiv, $0,4 \pm 0,2$ l/oră/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 plasmatice ale venlafaxinei sunt mai mari la metabolizatorii lenți decât la metabolizatorii rapizi pe calea CYP2D6. Deoarece expunerea totală (ASC) pentru venlafaxină și ODV este similară pentru metabolizatorii lenți și cei rapizi pe calea CYP2D6, nu este necesară diferențierea dozelor de venlafaxină pentru aceste două categorii de pacienți.

Insuficiență hepatică

Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru venlafaxină și ODV au fost prelungiți 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).

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 prin eliminare 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 necesită 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 adus 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 greutateii 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 efectuat 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 doza de venlafaxină la om, egală cu 375 mg pe zi. Nu se cunoaște relevanța acestei constatări pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

EFFECTIN EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei:

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Etilceluloză
Talc

Capsulă (capac și corp):

Gelatină
Oxid negru de fier (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fier (E 172)
Oxid galben de fier (E 172)

Cerneală de inscripționare capsulă:

Shellac
Oxid roșu de fier (E 172)
Hidroxid de amoniu
Simeticonă
Propilenglicol

EFFECTIN EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei:

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Etilceluloză
Talc

Capsulă (capac și corp):

Gelatină
Oxid roșu de fier (E 172)
Oxid galben de fier (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare capsulă:

Shellac

Oxid roșu de fer (E 172)

Hidroxid de amoniu

Simeticonă

Propilenglicol

EFFECTIN EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei:

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Etilceluloză

Talc

Capsulă (capac și corp):

Gelatină

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare capsulă:

Shellac

Propilenglicol

Hidroxid de sodiu

Povidonă

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

EFFECTIN EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100 capsule cu eliberare prelungită.

Ambalaj de uz spitalicesc: cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu 70 (10x7 sau 1x70) capsule cu eliberare prelungită.

Cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu doze unitare cu 14, 28, 84, 100 capsule cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PEÎD cu 7, 14, 20, 21, 35, 50 sau 100 capsule cu eliberare prelungită.

Ambalaj de uz spitalicesc: cutie cu un flacon din PEÎD cu 70 capsule cu eliberare prelungită.

EFFECTIN EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 capsule cu eliberare prelungită.

Ambalaj de uz spitalicesc: cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu 500 (10x50) sau 1000 (10x100) capsule cu eliberare prelungită.

Cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu doze unitare cu 14, 28, 84, 100 capsule cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PEÎD cu 14, 20, 50 sau 100 capsule cu eliberare prelungită.

Ambalaj de uz spitalicesc: cutie cu un flacon din PEÎD cu 500 sau 1000 capsule cu eliberare prelungită.

EFFECTIN EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 capsule cu eliberare prelungită.

Ambalaj de uz spitalicesc: cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu 500 (10x50) sau 1000 (10x100) capsule cu eliberare prelungită.

Cutie cu blistere din PVC/Aluminiu cu doze unitare cu 14, 28, 84, 100 capsule cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PEÎD cu 14, 20, 50 sau 100 capsule cu eliberare prelungită.

Ambalaj de uz spitalicesc: cutie cu un flacon din PEÎD cu 500 sau 1000 capsule cu eliberare prelungită.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Efectin EP 37,5 mg

7975/2015/01-25

Efectin EP 75 mg

7976/2015/01-24

Efectin EP 150 mg

7977/2015/01-24

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Decembrie 2006

Reînnoirea autorizației – Iulie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2020