

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Velaxin 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Velaxin 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Velaxin 150 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Velaxin 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține venlafaxină 37,5 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină 42,42 mg).

Velaxin 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține venlafaxină 75 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină 84,84 mg).

Velaxin 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține venlafaxină 150 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină 169,68 mg).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu sub formă de clorură de sodiu (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită

Velaxin 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase mărimea 3, cu cap netransparent de culoare portocalie și corp transparent, incolor, conținând 109,55 mg amestec de pelete acoperite de culoare galben-ocru și pelete de culoare albă.

Velaxin 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase mărimea 2, cu cap netransparent de culoare roșie și corp transparent, incolor, conținând 219,08 mg amestec de pelete acoperite de culoare galben-ocru și pelete de culoare albă.

Velaxin 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase de mărime OEL, nemarcate, cu cap netransparent de culoare roșie și corp transparent, incolor, conținând 438,15 mg amestec de pelete acoperite de culoare galben-ocru și pelete de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul episoadelor depresive majore.
- Prevenirea recurenței unor episoade depresive majore.
- Tratamentul tulburărilor de anxietate generalizată
- Tratamentul tulburărilor 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, 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 datorate dozei, creșterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Trebuie menținută 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, 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.

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 datorate dozei, creșterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menține 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 datorate dozei, 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.

Tulburarea 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 datorate dozei, 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.

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.

Trecerea de la tratamentul cu comprimate cu eliberare imediată la tratamentul cu capsule cu eliberare prelungită

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.

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 vârsta sub 18 ani.

Insuficiență hepatică

În general, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu 50%. Totuși, datorită 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.

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%. Datorită 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). 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

Administrare orală.

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.

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 fecale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă 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 înaintea inițierii 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.

Pacienții cu antecedente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de inițierea 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 placebo-controlate privind tratamentul cu medicamente 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 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 să fie 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.

Copii și adolescenți

Venlafaxin 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 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.

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 alte medicamente serotoninergice (inclusiv triptani, ISRS, INRS, amfetamine, litiu, sibutramină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], opioide, cum sunt buprenorfină, fentanil și analogii săi, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidină, metadonă și pentazocină), cu medicamente care inhibă metabolizarea serotoninei, cum sunt inhibitorii de MAO (de exemplu albastru de metilen), cu precursori ai serotoninei (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), 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 SNM, 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 alte medicamente 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.

Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, funcție de severitatea simptomelor, trebuie să se ia în considerare reducerea sau întreruperea tratamentului.

Utilizarea concomitentă a venlafaxinei cu precursorii serotoninei (ca suplimentele cu 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 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 subiacente ce pot fi compromise de creșterea tensiunii arteriale de exemplu tulburări ale funcției cardiace.

Frecvența cardiacă

Pot apărea creșteri ale frecvenței cardiace, în special la doze mari. Se recomandă precauție în cazul pacienților cu afecțiuni subiacente ce pot fi compromise 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 cu evoluție instabilă. Prin urmare, se recomandă precauție în utilizarea la acești pacienți.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QTc, Torsada Vârfurilor (TV), tahicardie ventriculară și aritmie cardiacă letală asociată cu utilizarea venlafaxinei, în special în caz de supradozaj sau la pacienții cu alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc/TV. Înainte de prescrierea venlafaxinei la pacienții cu risc crescut de aritmie cardiacă gravă sau de 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 iau 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 conduce la scăderea funcției plachetare. Reacțiile de sângerare legate de utilizarea ISRS și INRS variază de la echimoze, hematoame, epistaxis și peteșii până la hemoragii gastro-intestinale și hemoragii cu potențial letal. Riscul de sângerare la nivel cutanat și al mucoaselor, inclusiv cel de hemoragie digestivă, poate fi accentuat la pacienții care iau 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 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 colesterolului seric. În cazul tratamentului pe termen lung, trebuie luată în considerare măsurarea valorilor colesterolului seric.

Administrarea concomitentă cu medicamente pentru scăderea ponderală.

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța utilizării venlafaxinei în asociere cu medicamente destinate scăderii ponderale, inclusiv fentermina. Nu se recomandă administrarea concomitentă a venlafaxinei cu medicamente destinate scăderii ponderale. Venlafaxina nu este indicată exclusiv pentru scăderea în greutate, nici în monoterapie, nici în asocierea cu alte medicamente.

Manie/hipomanie

La un procent scăzut 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 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. Similar altor antidepresive, se recomandă precauție în utilizarea venlafaxinei la pacienții cu antecedente de agresivitate.

Întreruperea tratamentului

Efectele întreruperii tratamentului sunt bine cunoscute la antidepresive și câteodată aceste efecte pot fi prelungite și severe. Suicid/ideeții 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 pct. 4.4 – Suicid/ideeții suicidară sau agravarea stării clinice). 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 scăderii treptate 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 amețeală, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, 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 scăderea 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 selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii selectivi ai recaptării norepinefrinei (ISRN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). A fost raportată disfuncție sexuală de lungă durată, caz în care simptomele au continuat chiar și după întreruperea ISRS/ISRN.

Acatizia/agitația psihomotorie

Utilizarea venlafaxinei a fost asociată cu dezvoltarea acatiziei, caracterizată printr-o agitație și o necesitate de mișcare supărătoare, care creează un disconfort subiectiv, și o necesitate de a se mișca, adesea însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau nemișcat. Apariția acestei tulburări este mai probabilă în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, o creștere a dozei poate fi nocivă.

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 zaharat, tratamentul cu ISRS sau venlafaxină poate afecta controlul glicemic. Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau de antidiabetic oral.

Interacțiuni cu testele de laborator

La pacienții cărora li se administrează venlafaxină au fost raportate rezultate fals-pozitive la testele de screening prin imunelectroforeză în urină pentru fenciclidină (PCP) și amfetamină. Acest fapt este datorat lipsei de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive ale testului pot fi așteptate timp de câteva zile după întreruperea tratamentului cu venlafaxină. Testele de confirmare, cum sunt gaz cromatografia/spectrometria de masă, vor diferenția venlafaxina de PCP și amfetamină.

Sodiu

Velaxin 37,5 mg și Velaxin 75 mg capsule cu eliberare prelungită conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic "nu conțin sodiu".

Velaxin 150 mg capsule cu eliberare prelungită conține 36 mg sodiu pe capsulă echivalent cu 1,8% din cantitatea maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

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 inițierii tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Inhibitor selectiv reversibil al MAO-A (moclobemidă)

Datorită 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 inițierii 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, amețeală 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 cu potențial letal, în special în cazul utilizării concomitente a altor medicamente ce pot afecta sistemul de neurotransmisie serotoninergică (incluzând triptani, ISRS, INRS, amfetamine, litiu, sibutramină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], opioide, cum sunt buprenorfina, fentanil și analogii săi, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidină, metadonă și pentazocină), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei (cum sunt IMAO de exemplu albastru de metilen) sau cu precursori de serotonină (cum sunt suplimentele de triptofan) sau cu antipsihotice sau alți antagoniști dopaminergici (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În cazul în care situația clinică impune asocierea terapeutică a venlafaxinei cu alți agenți care pot afecta sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici și/sau dopaminergici, 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 de 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.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul prelungirii intervalului QTc și/sau aritmiilor ventriculare (de exemplu TV) este crescut la utilizarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc intervalul QTc. Administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Clasele relevante de medicamente includ:

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

Lista de mai sus nu este exhaustivă și alte medicamente cunoscute că prelungesc semnificativ intervalul QT trebuie evitate.

Efectul altor medicamente asupra venlafaxinei

Ketoconazol (inhibitor al CYP3A4)

Un studiu farmacocinetic 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) în urma administrării ketoconazolului. 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, desmetildiazepamul. Diazepamul nu pare să afecteze 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 afectat 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 afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai 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 afectat 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, alfa-hidroximetoprolol. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări la pacienții hipertensivi. Metoprololul nu a afectat 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 afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetilvenlafaxinei. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului P450

Studiile *in vivo* indică faptul că venlafaxina este un inhibitor relativ slab al CYP2D6. Venlafaxina nu inhibă *in vivo* CYP3A4 (alprazolam și carbamazepină), CYP1A2 (cafeină) și CYP2C9 (tolbutamidă) sau CYP2C19 (diazepam).

Contraceptive orale

În cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate sarcini nedorite la femeile care utilizează contraceptive orale concomitent cu tratamentul cu venlafaxină. Nu există dovezi clare că aceste sarcini au fost rezultatul unei interacțiuni medicamentoase cu venlafaxina. Nu s-a efectuat niciun studiu de interacțiune cu contraceptivele 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, 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 (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 un ISRS/INRS în ultima parte a sarcinii pot fi observate următoarele simptome: iritabilitate, tremor, hipotonie, plâns persistent și dificultăți de supt sau de somn. Aceste simptome se pot datora fie efectelor serotonergice, fie simptomelor de expunere. În majoritatea cazurilor, aceste complicații sunt observate imediat sau în decurs de 24 de ore de la 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. 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 similare 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 Velaxin capsule cu eliberare prelungită trebuie luată considerând beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului cu Velaxin capsule cu eliberare prelungită 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 cel mai frecvent raportate ($>1/10$) în cadrul studiilor clinice au fost greață, xerostomie, cefalee și hipersudorație (inclusiv sudorație nocturnă).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și sunt prezentate în funcție de frecvența de apariție.

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 (frecvența 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				<u>Agranulocitoză*</u> , <u>Anemie aplastică*</u> , <u>Pancitopenie*</u> , <u>Neutropenie*</u>	Trombocitopenie	,
Tulburări ale sistemului imunitar				<u>Reacție anafilactică*</u>		
Tulburări endocrine				<u>Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)</u>	Creșterea valorilor prolactinei serice*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar		<u>Hiponatremie*</u>		
Tulburări psihice	<u>Insomnie</u>	Stare de confuzie*, Depersonalizare*, Vise anormale, Nervozitate, , Scăderea libidoului, Agitație*, Anorgasmie	Manie, Hipomanie Halucinații, Pierderea contactului cu realitatea, Orgasm anormal, Bruxism* , Apatie,	Delir*		Ideație suicidară și conduită suicidară ^a , Agresivitate ^b
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* ^c Amețeală, Somnolență,	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		<u>Glaucom cu unghi închis*</u>		

		acomodare inclusiv vedere închețată, Midriază,				
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus*				Vertij
Tulburări cardiace		Tahicardie Palpitații*		<u>Torsada Vârfurilor</u> *, Tahicardie ventriculară*, Fibrilație ventriculară, Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă*		Cardiomiopatie de stress (cardiomiopatie takotsubo)
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială, Hiperemie facială	Hipotensiune arterială ortostatică, <u>Hipotensiune arterială</u>			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*, Căscat		<u>Boală pulmonară interstițială</u> *, Eozinofilie pulmonară*		
Tulburări gastro-intestinale	Greață, Xerostomie, Constipație	Diaree*, Vărsături	Hemoragie gastro-intestinală*	<u>Pancreatită</u> *		
Tulburări hepatobiliare			Valori anormale ale testelor funcționale hepatice*	<u>Hepatită</u> *		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză* (inclusiv sudorație nocturnă)*	<u>Erupție cutanată tranzitorie</u> , <u>Prurit</u> *	Urticarie*, Alopecie*, Echimoze, Angioedem*,	Sindrom Stevens-Johnson*, Necroliză epidermică toxică*,		

			Reacții de fotosensibilitate	Eritem polimorf*		
Tulburări Musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		<u>Hipertonie</u>		<u>Rabdomioliză*</u>		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Ezitare urinară, Retenție urinară, Polakiurie*	<u>Incontinentă urinară*</u>			
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragie*, Metroragie*, Disfuncție erectilă ^b , Tulburări de ejaculare ^b				<u>hemoragie postpartum^d</u>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, Astenie, Fatigabilitate, Frisoane*			<u>Sângerare a mucoaselor</u>	
Investigații diagnostice		Scădere în greutate, Creștere în greutate, Creșterea valorilor colesterolului seric			Prelungire a timpului de sângerare*	

*Reacții adverse identificate după punerea pe piață

^aAu fost raportate cazuri de ideeație suicidară și de comportament suicidar pe parcursul tratamentului cu venlafaxină sau la scurt timp după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

^bVezi pct. 4.4.

^cÎn studiile clinice cumulate, incidența cefaleei a fost similară pentru venlafaxină și placebo.

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

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 și sindrom gripal, tulburări de vedere și hipertensiune arterială. În general, aceste reacții sunt de intensitate ușoară sau 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. 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 al venlafaxinei (în studii clinice placebo-controlate) 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, pierdere 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 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.

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, Antidepresive, 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-desmetilvenlafaxina, sunt inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei. 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 antidepresive, 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, nicio 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, placebo-controlate, desfășurate pe termen scurt, cu durata cuprinsă între 4 și 6 săptămâni, care 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 placebo-controlate, desfășurate pe termen scurt, cu durata cuprinsă între 8 și 12 săptămâni, care 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 administrat într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, asupra venlafaxinei cu eliberare prelungită (75, 150 sau 225 mg) 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 recurențelor.

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, la pacienți 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 anxioase generalizate (TAG) a fost evidențiată în cadrul a două studii cu durata de 8 săptămâni, placebo-controlate, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), precum și în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, placebo-controlat, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), și a unui studiu cu durata de 6 luni, placebo-controlat, 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.

Tulburarea de anxietate socială

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită în tratamentul tulburării anxioase sociale a fost evidențiată în cadrul a patru studii multicentrice, în regim dublu-orb, pe grupuri paralele de studiu, placebo-controlate, cu doză flexibilă, cu durata de 12 săptămâni, și a unui studiu dublu-orb, pe grupuri paralele de studiu, placebo-controlate, 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.

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, în regim dublu-orb, placebo-controlate, 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, pacienții au primit 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 celui alt studiu. De asemenea, eficacitatea a fost determinată în cadrul unui studiu dublu-orb pe termen lung, pe 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. Pacienții au continuat să primească 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 clinic special dedicat intervalului QTc la subiecții sănătoși, venlafaxina nu a prelungit intervalul QT la niciun parametru relevant clinic la administrarea unei doze supra-terapeutice de 450 mg pe zi (administrată în doză de 225 mg de două ori pe zi). Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc/TdP și aritmii ventriculare după punerea pe piață, în special în cazul unui supradozaj sau la pacienții cu alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc/TdP (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-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 doze orale repetate. Venlafaxina și ODV prezintă o evoluție liniară a parametrilor farmacocinetici în intervalul cuprins între 75 mg și 450 mg pe zi.

Absorbție

După administrarea unei doze orale 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-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/h/kg și respectiv $0,4 \pm 0,2$ L/h/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 dozajului de venlafaxină pentru aceste două categorii de pacienți.

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).

Insuficiență renală

La pacienții dializați, 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 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 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 masculii, 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

Velaxin 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Clorură de sodiu
Etilceluloză
Talc
Dimeticonă
Clorură de potasiu
Copovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Gumă xantan
Oxid galben de fer (E 172)

Corp capsulă

Gelatină

Cap capsulă

Oxid galben de fer (E 172)
Indigotină (E 132)
Eritrozină (E127)
Dioxid de titan (E 171).

Velaxin 75 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Clorură de sodiu
Etilceluloză
Talc
Dimeticonă
Clorură de potasiu
Copovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Gumă xantan
Oxid galben de fer (E 172)

Corp capsulă

Gelatină

Cap capsulă

Gelatină

Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171).

Velaxin 150 mg capsule cu eliberare prelungită

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Clorură de sodiu

Etilceluloză
Talc
Dimeticonă
Clorură de potasiu
Copovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Gumă xantan
Oxid galben de fer (E 172)

Corp capsulă
Gelatină

Cap capsulă
Gelatină
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii de carton cu 28, 30, 56 capsule în blister PVC/PVdC-Al

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Kerestúri út 30-38, 1106 Budapesta,
Ungaria

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Velaxin 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită: 4286/2012/01-02-03

Velaxin 75 mg capsule cu eliberare prelungită: 4287/2012/01-02-03

Velaxin 150 mg capsule cu eliberare prelungită: 4288/2012/01-02-03

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021