REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alventa 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Alventa 75 mg capsule cu eliberare prelungită
Alventa 150 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Alventa 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conţine venlafaxină 37,5 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină 42,43 mg).

Alventa 75 mg capsule cu eliberare prelungită
Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conţine venlafaxină 75 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină 84,85 mg).

Alventa 150 mg capsule cu eliberare prelungită
Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conţine venlafaxină 150 mg (sub formă de clorhidrat de venlafaxină 169,70 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

	capsulă de 37,5 mg	capsulă de 75 mg	capsulă de 150 mg
Zahăr	32,5 mg	65 mg	130 mg

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită

Alventa 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Capsule cu eliberare prelungită, opace (corp: de culoare albă, capac: de culoare roz-brun), care conţin pelete de culoare albă sau aproape albă.

Alventa 75 mg capsule cu eliberare prelungită
Capsule cu eliberare prelungită, opace, de culoare roz deschis, care conţin pelete de culoare albă sau aproape albă.

Alventa 150 mg capsule cu eliberare prelungită
Capsule cu eliberare prelungită, opace, de culoare portocaliu-brun, care conţin pelete de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.
Prevenirea recurenţei unor episoade depresive majore.
Tratamentul tulburărilor de anxietate generalizată.
Tratamentul tulburărilor de anxietate socială (TAS).
Tratamentul tulburărilor de panică, cu sau fără agorafobie.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Episoade depresive majore

Doza iniţială recomandată pentru venlafaxina cu eliberare prelungită este de 75 mg administrată o dată pe zi. Pacienţii care nu răspund la doza iniţială de 75 mg pe zi pot beneficia de creşteri ale dozei, până la doza maximă de 375 mg pe zi. Dozele pot fi crescute la intervale de 2 săptămâni sau mai mari. Dacă situaţia clinică, datorită severităţii simptomelor, justifică acest lucru, dozele pot fi crescute mai frecvent, dar nu la intervale mai mici de 4 zile.

Din cauza riscului de reacţii adverse datorate dozei, creşterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Trebuie menţinută cea mai mică doză eficace.

Tratamentul pacienţilor 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 recurenţei episoadelor depresive majore (EDM), poate fi adecvat un tratament pe termen mai lung. În majoritatea cazurilor, doza recomandată pentru prevenirea recurenţei EDM este aceeaşi cu cea utilizată în cursul episodului curent.

Administrarea medicamentelor antidepresive trebuie să continue timp de cel puţin şase luni după remisie.

Tulburarea de anxietate generalizată

Doza iniţială recomandată pentru venlafaxina cu eliberare prelungită este de 75 mg administrată o dată pe zi. Pacienţii care nu răspund la doza iniţială de 75 mg pe zi pot beneficia de creşteri 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 reacţii adverse datorate dozei, creşterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menţine cea mai mică doză eficace.

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

Tulburarea de anxietate socială

Doza iniţială 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 pacienţi care nu răspund la doza iniţială de 75 mg pe zi, se pot lua în considerare creşteri 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 reacţii adverse datorate dozei, creşterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menţine cea mai mică doză eficace.

Pacienţii vor fi trataţi pe o perioadă suficientă de timp, de obicei timp de câteva luni sau mai mult. Tratamentul va fi reevaluat cu regularitate şi 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. Pacienţii care nu răspund la doza de 75 mg pe zi pot beneficia de creşteri 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 reacţii adverse datorate dozei, creşterile dozei se vor face doar în urma unei evaluări clinice (vezi pct. 4.4). Se va menţine cea mai mică doză eficace.

Pacienţii vor fi trataţi pe o perioadă suficientă de timp, de obicei timp de câteva luni sau mai mult. Tratamentul va fi reevaluat cu regularitate şi pentru fiecare caz în parte.

Pacienţi vârstnici

Nu sunt considerate necesare ajustări specifice ale dozei de venlafaxină luând în considerare doar vârsta pacientului.

Cu toate acestea, se recomandă precauţie în cazul tratamentului pacienţilor vârstnici (de exemplu din cauza posibilităţii de apariţie a insuficienţei renale şi a modificărilor de sensibilitate şi afinitate faţă de neurotransmiţători ce survin cu înaintarea în vârstă). Trebuie utilizată întotdeauna cea mai mică doză eficace, iar pacienţii vor fi monitorizaţi atent în cazul în care este necesară o creştere a dozei.

Copii şi adolescenţi

Venlafaxina nu este recomandată pentru utilizare la copii şi adolescenţi.

Studiile clinice controlate efectuate la copii şi adolescenţi cu tulburare depresivă majoră nu au demonstrat eficacitatea utilizării şi nu susţin utilizarea venlafaxinei la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.8).
Nu au fost stabilite eficacitatea şi siguranţa utilizării venlafaxinei pentru alte indicaţii terapeutice la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

În general, la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu 50%. Totuşi, datorită variabilităţii interindividuale a clearance-ului, este de dorit ca stabilirea dozei să se facă în mod individual.

Datele privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sunt limitate. În aceste cazuri se recomandă precauţie şi se va lua în considerare o reducere a dozei cu peste 50%. În cazul tratamentului pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă, se va face o evaluare a raportului risc-beneficiu.

Pacienţi cu insuficienţă renală

Cu toate că nu este necesară o modificare a dozei la pacienţii cu rata de filtrare glomerulară (RFG) de 30-70 ml/minut, se recomandă precauţie în aceste cazuri. La pacienţii care necesită hemodializă şi la cei cu insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min), doza trebuie redusă cu 50%. Datorită

variabilităţii 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 puţin una-două săptămâni, pentru a reduce riscul apariţiei reacţiilor de întrerupere (vezi pct. 4.4 şi 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 aceeaşi oră a zilei. Capsulele trebuie înghiţite întregi, cu lichid, şi nu trebuie divizate, zdrobite, mestecate sau dizolvate.

Pacienţii trataţi cu comprimate de venlafaxină cu eliberare imediată pot trece la 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.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Tratamentul concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) ireversibili este contraindicat, din cauza riscului de apariţie a sindromului serotoninergic, cu simptome cum sunt agitaţie, tremor şi hipertermie. Iniţierea tratamentului cu venlafaxină nu trebuie să se facă la mai puţin de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil.

Tratamentul cu venlafaxină trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea începerii tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Supradozaj
Pacienții trebuie sfătuiți să nu consume alcool, având în vedere efectele acestuia la nivelul SNC, potențialul de agravare clinică a afecțiunilor psihiatrice și potențialul producerii unor interacțiuni adverse cu venlafaxina, inclusiv a unor efecte deprimante la nivelul SNC (vezi pct. 4.5). Supradozajul cu venlafaxină a fost raportat în special în asociere cu consumul de alcool și/sau alte medicamente, inclusiv în cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.9).

Prescripțiile de venlafaxină trebuie întocmite pentru cea mai mică doză de medicament, în concordanță cu o bună abordare terapeutică a pacientului, în scopul reducerii riscului de supradozaj (vezi pct. 4.9).

Suicid/ideație suicidară sau agravarea stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de gânduri suicidare, episoade de autovătămare şi suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariţia unei remisii semnificative. Întrucât este posibil ca ameliorarea să nu apară în cursul primelor câteva săptămâni de tratament sau mai mult, pacienţii trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape până la apariţia ameliorării. Experienţa clinică generală indică faptul că riscul de suicid poate fi accentuat în primele etape ale recuperării.

Alte afecțiuni psihiatrice pentru care este prescrisă venlafaxina pot fi, de asemenea,asociate cu un risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste tulburări pot coexista cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, şi în tratamentul pacienţilor cu alte tulburări psihice se vor respecta aceleaşi precauţii ca şi în tratamentul pacienţilor cu alte tulburări psihiatrice.

Este cunoscut faptul că pacienţii cu antecedente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideaţie suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc crescut de ideaţie suicidară sau tentative de suicid, de aceea trebuie monitorizaţi cu atenţie pe durata tratamentului. O metaanaliză a studiilor clinice placebo-controlate privind tratamentul cu antidepresive la pacienţii adulţi cu tulburări psihice a indicat un risc crescut de comportament suicidar în cazul tratamentului cu antidepresive, comparativ cu cel cu placebo, la pacienţii cu vârste sub 25 de ani.

Tratamentul medicamentos va fi asociat cu o supraveghere atentă a pacienţilor, în special a celor cu un grad mare de risc, în special la începutul tratamentului şi după modificarea dozei. Pacienţii (şi aparţinătorii acestora) trebuie să fie avertizaţi cu privire la necesitatea monitorizării pentru detectarea oricărei agravări a stării clinice, a apariţiei oricărui comportament sau ideaţii cu caracter suicidar şi a modificărilor neobişnuite de comportament, precum şi la obligaţia de a solicita asistenţă medicală imediat ce apar astfel de simptome.

Copii şi adolescenţi

Alventa capsule cu eliberare prelungită nu se va utiliza în tratamentul copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Comportamentele de tip suicidar (tentative de suicid sau ideaţie suicidară) şi ostilitatea (în principal agresivitate, comportament opoziţional şi mânie) au fost observate mai frecvent în cadrul studiilor clinice la copiii şi adolescenţii trataţi cu antidepresive decât la cei cărora li s-a administrat placebo. Dacă, în ciuda acestor observaţii, necesitatea clinică impune luarea deciziei de tratament, pacientul va fi monitorizat atent pentru a detecta apariţia simptomelor suicidare. În plus, nu sunt disponibile date pe termen lung privind siguranţa utilizării la copii şi adolescenţi din punctul de vedere al creşterii, maturizării şi dezvoltării cognitive şi comportamentale.

Sindromul serotoninergic

La fel ca în cazul altor medicamente serotoninergice, în cursul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninergic, o afecţiune cu potenţial letal, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente ce pot afecta sistemul neurotransmiţătorilor serotoninergici (incluzând triptani, ISRS, IRSN, antidepresive triciclice, amfetamine, litiu, sibutramină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], opioide [de exemplu, buprenorfină, fentanil şi analogii săi, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidină, metadonă şi 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 alţi antagonişti dopaminergici (vezi pct. 4.3 şi pct. 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mentale (de exemplu agitaţie, halucinaţii, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu tahicardie, variaţii ale tensiunii arteriale, hipertermie), modificări neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă de coordonare) şi/sau simptome digestive (de exemplu greaţă, vărsături, diaree). În forma sa cea mai severă, sindromul serotoninergic poate da reacţii asemănătoare sindromului neuroleptic malign (SNM), cum sunt hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă, cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale și modificări mentale.

Dacă tratamentul concomitent cu venlafaxină și alte medicamente care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergice și/sau dopaminergice este justificat clinic, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, mai ales la inițierea tratamentului și creșterea dozei.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a venlafaxinei cu precursori de serotonină (cum ar fi suplimentele de triptofan).

Glaucomul cu unghi îngust

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

Tensiunea arterială

Au fost raportate în mod frecvent creşteri dependente de doză ale tensiunii arteriale la pacienţii trataţi cu venlafaxină. În cadrul experienţei ulterioare punerii pe piaţă, s-au raportat cazuri de creştere severă a tensiunii arteriale, necesitând tratament imediat. Toţi pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie cu privire la apariţia hipertensiunii arteriale, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie controlată înaintea iniţierii tratamentului. Tensiunea arterială va fi reevaluată periodic, atât după iniţierea tratamentului, cât şi după creşterile dozei. Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor cu afecţiuni subiacente ce pot fi compromise de creşterea tensiunii arteriale, precum tulburări ale funcţiei cardiace.

Frecvenţa cardiacă

Pot apărea creşteri ale frecvenţei cardiace, în special la doze mari. Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor cu afecţiuni subiacente ce pot fi compromise de creşterea frecvenţei cardiace.

Boala cardiacă şi riscul de aritmie

Venlafaxina nu a fost evaluată la pacienţi cu antecedente recente de infarct miocardic sau boală cardiacă cu evoluţie instabilă. Prin urmare, se recomandă precauţie în utilizarea la aceşti pacienţi.

În cadrul experienţei ulterioare punerii pe piaţă, 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 pacienţii cu alţi factori de risc de prelungire a intervalului QTc/TV. Înainte de prescrierea venlafaxinei la pacienţii cu risc crescut de aritmie cardiacă gravă sau prelungire a intervalului QTc, se va face o evaluare a raportului risc-beneficiu.

Convulsii
Pe parcursul tratamentului cu venlafaxină pot apărea convulsii. La fel ca în cazul tuturor antidepresivelor, se recomandă precauţie în iniţierea tratamentului cu venlafaxină la pacienţii cu convulsii în antecedente, iar pacienţii respectivi trebuie monitorizaţi cu atenţie. Tratamentul trebuie întrerupt la orice pacient care dezvoltă convulsii.

Hiponatremie

Pe parcursul tratamentului cu venlafaxină pot apărea cazuri de hiponatremie şi/sau sindrom de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Acesta a fost raportat cel mai frecvent la pacienţii cu depleţie volemică sau la cei deshidrataţi. Pacienţii vârstnici, pacienţii care iau diuretice şi pacienţii care prezintă depleţie volemică prin orice alt mecanism pot prezenta un risc crescut de hiponatremie.

Sângerare anormală

Medicamentele care inhibă captarea serotoninei pot conduce la scăderea funcţiei plachetare. Evenimentele hemoragice, legate de utilizarea SRSI şi SRNI, au variat de la echimoze, hematoame, epistaxis și peteșii, până la hemoragii gastrointestinale cu risc vital. Riscul de sângerare poate fi accentuat la pacienţii care utilizează venlafaxină. Similar altor inhibitori ai recaptării serotoninei, se recomandă precauţie în utilizarea venlafaxinei la pacienţii predispuşi la sângerări, inclusiv pacienţii trataţi cu anticoagulante şi inhibitori plachetari.
ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8).

Colesterolul seric

La 5,3% dintre pacienţii trataţi cu venlafaxină şi 0,0% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo timp de cel puţin 3 luni în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, s-au înregistrat creşteri 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 şi siguranţa 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 pacienţi cu tulburări ale dispoziţiei care sunt trataţi cu antidepresive, inclusiv venlafaxină, poate apărea mania/hipomania. La fel ca în cazul altor antidepresive, se recomandă precauţie în utilizarea venlafaxinei la pacienţii cu antecedente personale sau heredocolaterale de tulburare bipolară.

Agresivitate

La un procent scăzut de pacienţi trataţi cu antidepresive, inclusiv venlafaxină, poate apărea un comportament agresiv. Acesta a fost raportat la iniţierea tratamentului, la modificarea dozei şi la întreruperea tratamentului.

Similar altor antidepresive, se recomandă precauţie în utilizarea venlafaxinei la pacienţii cu antecedente de agresivitate.

Întreruperea tratamentului

Efectele întreruperii tratamentului sunt bine cunoscute la antidepresive și, câteodată, aceste efecte pot fi prelungite și severe. Suicid/ideație 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/ideaţie suicidară sau agravarea stării clinice și Agresivitate). Apariţia 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 pacienţii trataţi cu venlafaxină şi la aproximativ 17% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo.

Riscul de apariţie a simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulţi factori, inclusiv durata tratamentului, doza şi ritmul de scădere a dozei. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt ameţeala, tulburările senzoriale (inclusiv parestezia), tulburările de somn (inclusiv insomnia şi visele intense), agitaţia sau anxietatea, greaţa şi/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 pacienţi. Ele apar de obicei în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate şi cazuri foarte rare în care aceste simptome au apărut la pacienţi care au omis în mod accidental o doză. În general, aceste simptome au o evoluţie autolimitativă şi dispar, de obicei, în decurs de 2 săptămâni, deşi 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 funcţie de necesităţile pacientului (vezi pct. 4.2). La unii pacienți încetarea tratamentului poate dura luni sau mai mult.

Acatizia/agitaţia psihomotorie

Utilizarea venlafaxinei a fost asociată cu dezvoltarea acatiziei, caracterizată printr-o agitaţie şi o necesitate de mişcare supărătoare, care creează un disconfort subiectiv, şi o necesitate de a se mişca, adesea însoţită de incapacitatea de a sta aşezat sau nemişcat. Apariţia acestei tulburări este mai probabilă în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienţii care dezvoltă aceste simptome, o creştere a dozei poate fi dăunătoare.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN) pot determina simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). S-au raportat disfuncții sexuale de lungă durată în care simptomele au continuat și după întreruperea tratamentului cu ISRS/IRSN.

Xerostomie

Au fost înregistrate cazuri de xerostomie la 10% dintre pacienţii trataţi cu venlafaxină. Aceasta poate creşte riscul apariţiei cariilor, de aceea pacienţii vor fi avertizaţi asupra importanţei menţinerii igienei dentare.

Diabet zaharat

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

Interacţiuni ale testelor de laborator
La pacienții care iau venlafaxină au fost raportate rezultate fals-pozitive la testele de screening imunologic al urinei pentru fenciclidine (PCP) și amfetamină. Acest lucru este cauzat de lipsa de specificitate a testelor de screening.
Pot apărea rezultate fals pozitive timp de câteva zile de la întreruperea tratamentului cu venlafaxină. Testele de confirmare, cum ar fi cromatografia în gaz/spectrometria de masă, vor face distincția dintre venlafaxină și PCP și amfetamină.

Alventa conţine zahăr. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză, sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză sau insuficienţă a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO)

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

Inhibitor selectiv reversibil al MAO-A (moclobemidă)
Datorită riscului de apariţie a sindromului serotoninergic, nu se recomandă asocierea venlafaxinei cu un IMAO reversibil şi selectiv, precum moclobemida. După tratamentul cu un inhibitor reversibil al MAO este permis un timp de aşteptare mai scurt de 14 zile înaintea iniţierii tratamentului cu venlafaxină. Se recomandă întreruperea tratamentului cu venlafaxină cu cel puţin 7 zile înaintea începerii tratamentului cu un IMAO reversibil (vezi pct. 4.4).

IMAO neselectiv reversibil (linezolid)
Antibioticul linezolid este un slab inhibitor neselectiv şi reversibil al MAO, prin urmare nu trebuie administrat pacienţilor trataţi cu venlafaxină (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate reacţii adverse severe la pacienţii la care s-a întrerupt recent tratamentul cu un IMAO şi s-a iniţiat tratamentul cu venlafaxină, sau la care s-a întrerupt recent tratamentul cu venlafaxină, după care s-a iniţiat tratamentul cu un IMAO. Aceste reacţii au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greaţă, vărsături, hiperemie facială tranzitorie, ameţeală şi hipertermie cu caracteristici de tipul sindromului neuroleptic malign, convulsii şi deces.

Sindromul serotoninergic

La fel ca în cazul altor agenți serotoninergici, în cazul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninergic, o afecţiune care pune viața în pericol, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente ce pot afecta sistemul neurotransmițătorilor serotoninergici (incluzând triptani, ISRS, IRSN, antidepresive triciclice, amfetamine, litiu, sibutramină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], opioide [de exemplu, buprenorfină, fentanil şi analogii săi, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidină, metadonă şi 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 alţi antagonişti dopaminergici (vezi pct. 4.3 şi pct. 4.4).

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

Substanţe cu acţiune la nivelul SNC

Nu s-a evaluat în mod sistematic riscul pe care îl implică utilizarea venlafaxinei în asociere cu alte substanţe cu acţiune la nivelul SNC. În consecinţă, se recomandă precauţie în administrarea venlafaxinei în asociere cu alte substanţe cu acţiune la nivelul SNC.

Alcool

Pacienții trebuie sfătuiți să nu consume alcool, având în vedere efectele acestuia la nivelul SNC, potențialul de agravare clinică a afecțiunilor psihiatrice și potențialul producerii unor interacțiuni adverse cu venlafaxina, inclusiv a unor efecte depresoare la nivelul SNC.

Medicamente care prelungesc intervalului QT

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu, TV) este crescut în cazul utilizării concomitente a altor medicamente care prelungesc intervalul QTc. Trebuie evitată administrarea concomitentă a acestor medicamente (vezi pct 4.4).

Clasele de medicamente relevante includ:

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

Lista de mai sus nu este exhaustivă și trebuie evitate alte medicamente specifice cunoscute pentru creșterea semnificativă a intervalului QT.

Efectul altor medicamente asupra venlafaxinei

Ketoconazol (inhibitor al CYP3A4)

Un studiu farmacocinetic cu ketoconazol la pacienţii metabolizatori rapizi (MR) sau lenţi (ML) pe calea CYP2D6 a indicat o valoare mai mare a ASC pentru venlafaxină (70% şi 21% la pacienţii CYP2D6 ML, respectiv MR) şi O-desmetilvenlafaxină (33% şi 23% la pacienţii 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) şi venlafaxinei poate creşte concentraţiile de venlafaxină şi O-desmetilvenlafaxină. Prin urmare, se recomandă precauţie dacă pacientul este tratat concomitent cu un inhibitor de CYP3A4 şi venlafaxină.

Efectul venlafaxinei asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate prin intermediul izoenzimelor sistemului citocrom P450

Studiile *in vivo* au indicat faptul că venlafaxina este un inhibitor relativ slab al enzimei CYP2D6. Venlafaxina nu a inhibat enzimele CYP3A4 (alprazolam și carbamazepină), CYP1A2 (cafeină) și CYP2C9 (tolbutamidă) sau CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Litiu

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

Diazepam

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

Imipramină

Venlafaxina nu a afectat parametrii farmacocinetici ai imipraminei şi ai 2-OH-imipraminei. În cazul administrării unei doze zilnice de venlafaxină cuprinse între 75 mg şi 150 mg, creşterea 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 şi ai O-desmetilvenlafaxinei. Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestei interacţiuni. Se recomandă precauţie în cazul administrării concomitente a venlafaxinei şi imipraminei.

Haloperidol

Un studiu farmacocinetic cu haloperidol a indicat o scădere cu 42% a clearance-ului oral total, o creştere cu 70% a ASC şi o creştere cu 88% a C_{max}, însă nicio modificare a timpului de înjumătăţire pentru haloperidol. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienţii trataţi concomitent cu haloperidol şi venlafaxină. Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestei interacţiuni.

Risperidonă

Venlafaxina a determinat creşterea valorii ASC a risperidonei cu 50%, dar nu a afectat în mod semnificativ profilul farmacocinetic al fracţiunii active totale (risperidonă plus 9-hidroxirisperidonă). Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestei interacţiuni.

Metoprolol
Administrarea concomitentă a venlafaxinei şi metoprololului la voluntari sănătoşi în cadrul unui studiu de interacţiune farmacocinetică privind ambele medicamente a condus la o creştere a concentraţiilor plasmatice ale metoprololului cu aproximativ 30-40%, fără a afecta concentraţiile plasmatice ale metabolitului său activ, α-hidroximetoprolol. Nu se cunoaşte relevanţa clinică a acestei constatări la pacienţii hipertensivi. Metoprololul nu a afectat profilul farmacocinetic al venlafaxinei şi al metabolitului său activ, O-desmetilvenlafaxina. Se recomandă precauţie în cazul administrării concomitente a venlafaxinei şi metoprololului.

Indinavir
Un studiu farmacocinetic cu indinavir a indicat o scădere cu 28% a ASC şi o scădere cu 36% a C_{max} pentru indinavir. Indinavirul nu a afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei şi ai O-desmetilvenlafaxinei. Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestei interacţiuni.

Contraceptive orale
În experiența după punerea pe piață au fost raportate sarcini nedorite la femeile care luau contraceptive orale în timpul tratamentului cu venlafaxină. Nu există dovezi clare că aceste sarcini ar fi rezultat în urma interacțiunii medicamentoase cu venlafaxina. Nu a fost efectuat niciun studiu de interacțiune al venlafaxinei cu contraceptivele hormonale orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea venlafaxinei la femeile gravide.

Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaşte riscul potenţial la om. Administrarea venlafaxinei la femeile gravide trebuie să se facă numai dacă beneficiile anticipate depăşesc posibilele riscuri.

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).

Similar altor inhibitori ai recaptării serotoninei (ISRS/INRS), pot apărea simptome de întrerupere la nou-născut în cazul în care venlafaxina este utilizată la naştere sau cu puţin timp înainte de naştere. Unii nou-născuţi care au fost expuşi la venlafaxină în ultima parte a celui de-al treilea trimestru de sarcină au dezvoltat complicaţii, necesitând alimentaţie asistată prin canulare, susţinere respiratorie sau spitalizare prelungită. Asemenea complicaţii pot surveni imediat după naştere.

Datele epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultimul trimestru de sarcină, poate creşte riscul de apariţie a hipertensiunii pulmonare persistente la nou-născuţi (HTPPNN). Deşi nu au fost efectuate studii care să investigheze asocierea HTPPNN cu tratamentul cu IRSN, acest risc potenţial nu poate fi exclus în cazul venlafaxinei, având în vedere mecanismul de acţiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

La nou-născuţii ale căror mame au utilizat un ISRS/INRS în ultima parte a sarcinii pot fi observate următoarele simptome: iritabilitate, tremor, hipotonie, plâns persistent şi dificultăţi de supt sau de somn. Aceste simptome se pot datora fie efectelor serotoninergice, fie simptomelor de expunere. În majoritatea cazurilor, aceste complicaţii sunt observate imediat sau în decurs de 24 de ore de la naştere.

Alăptarea

Venlafaxina şi metabolitul său activ O-desmetilvenlafaxina sunt excretate în laptele matern. Au fost raportate, ulterior punerii pe piaţă, cazuri de sugari alăptaţi la sân care au manifestat plâns, iritabilitate

şi anomalii ale somnului. De asemenea, după întreruperea alăptării, au fost raportate simptome asemănătoare cu cele de la 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 Alventa capsule cu eliberare prelungită trebuie luată considerând beneficiile alăptării la sân pentru copil şi beneficiile tratamentului cu Alventa capsule cu eliberare prelungită pentru mamă.

Fertilitatea
Într-un studiu în care şobolani masculi şi femele au fost expuşi la O-desmetil-venlafaxină s-a observat fertilitate redusă. Relevanţa acestui rezultat la om nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate (> 1/10) în cadrul studiilor clinice au fost greaţă, xerostomie, cefalee şi hipersudoraţie (inclusiv sudoraţie nocturnă).

Lista în format tabelar a reacţiilor adverse
Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţa de apariţie.

Frecvenţele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi ; < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte Rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Tulburări hematologice şi limfatice				Agranulo-citoză*, Anemie aplastică*, Pancitopenie*, Neutropenie*	Trombo-citopenie*	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică*		
Tulburări endocrine				Secreție inadecvată de hormon antidiuretic*	Creșterea prolactine miei*	
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Reducerea apetitului alimentar		Hiponatremie*		

Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte Rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Tulburări psihice	Insomnie	Stare confuzională*, Depersona-lizare*, Vise anormale, Nervozitate, Reducerea libidoului, Agitație*, Anorgasmie	Manie, Hipomanie, Halucinații, Derealizare, Orgasme anormale, Bruxism*, Apatie	Delir*		Ideație suicidară și comportament suicidar[a], Agresivitate[b]
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*[c], Amețeli, Sedare	Akatizie*, Tremor, Parestezie, Disgeuzie	Sincopă, Mioclonie, Tulburări ale echilibrului*, Coordonare motorie anormală*, Dischinezie*	Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)*, Sindrom serotoninergic*, Convulsii, Distonie*	Dischinezie tardivă*	
Tulburări oculare		Tulburări vizuale, Tulburări de acomodare, inclusiv vedere încețoșată, Midriază		Glaucom cu unghi închis*		
Tulburări acustice şi vestibulare		Tinitus*				Vertij
Tulburări cardiace		Tahicardie, Palpitații*		Torsada vârfurilor*, Tahicardie ventriculară*, Fibrilație ventriculară, Prelungirea intervalului QT pe EKG*		Cardiomiopatia de stres (Cardiomiopatia Takotsubo)*
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială, eritemie tranzitorie	Hipotensiune arterială ortostatică, Hipotensiune arterială*			
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Dispnee*, Căscat		Boală pulmonară interstițială*, Eozinofilie pulmonară*		
Tulburări gastrointestinale	Greață, Xerostomie, Constipație	Diaree*, Vărsături	Hemoragie gastrointestinală*	Pancreatită*		

Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte Rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Tulburări hepatobiliare			Teste anormale ale funcției hepatice*	Hepatită*		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Hiperhidroză* (inclusiv transpirații nocturne)*	Rash, Prurit*	Urticarie*, Alopecie*, Echimoze, Angioedem*, Reacții de fotosensibilitate	Sindrom Stevens-Johnson*, Necroliză epidermică toxică*, Eritem polimorf*		
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Hipertonie		Rabdomioliză*		
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Urinare cu ezitări, Retenție urinară, Polachiurie*	Incontinență urinară			
Tulburări ale aparatului genital şi sânului		Menoragie*, Metroragie*, Disfuncție erectilă, Tulburări de ejaculare				Hemoragie postpartum[d]
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, Astenie, Frisoane*			Hemoragii ale mucoaselor *	
Investigaţii diagnostice		Creșterea greutății corporale, Scăderea greutății corporale, Creșterea colesterolemiei			Prelungirea timpului de sângerare*	

* RA identificate după punerea pe piață
[a]Au fost raportate cazuri de ideaţie suicidară şi de comportament suicidar 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 la grupul în tratament cu venlafaxină și la grupul cu placebo a fost similară.
[d] Acest 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 apariţia simptomelor de întrerupere. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt ameţeală, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie), tulburări de somn (inclusiv insomnie şi vise intense), agitaţie sau anxietate, greaţă şi/sau vărsături, tremor, vertij, cefalee, sindrom gripal, tulburări

de vedere și hipertensiune arterială. În general, aceste reacţii sunt de intensitate uşoară sau moderată şi autolimitate, însă pot fi severe şi/sau prelungite la unii pacienţi. 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 pacienții au apărut agresivitate severă și ideație suicidară, la reducerea dozei sau în timpul întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.2 şi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi

În general, profilul de reacţii adverse al venlafaxinei (în studii clinice placebo-controlate) la copii şi adolescenţi (cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani) a fost similar cu cel observat la adulţi. La fel ca la adulţi, au fost observate scăderea apetitului alimentar, pierderea în greutate, creşterea tensiunii arteriale şi creşterea colesterolemiei (vezi pct. 4.4).

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

La copii şi adolescenţi s-au observat în special următoarele reacţii adverse: dureri abdominale, agitaţie, dispepsie, echimoze, epistaxis şi mialgie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome
În experienţa ulterioară punerii pe piaţă, supradozajul cu venlafaxină a fost raportat în special în cazul asocierii cu alcool şi/sau alte medicamente, inclusiv cazuri cu evoluție letală. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul supradozajului includ tahicardie, modificări ale nivelului de conştienţă (mergând de la somnolenţă până la comă), midriază, convulsii şi vărsături. S-au raportat şi alte reacţii adverse, inclusiv modificări electrocardiografice (de exemplu prelungirea intervalului QT, bloc de ramură, prelungirea complexului QRS [vezi pct. 5.1]), tahicardie ventriculară, bradicardie, hipotensiune arterială, hipoglicemie, vertij şi decese. La adulți pot apărea simptome severe de intoxicare după ingestia a aproximativ 3 grame de venlafaxină.

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

Tratament recomandat

Intoxicația severă poate necesita tratament și monitorizare de urgență complexe. Prin urmare, în cazul suspectării unui supradozaj care implică venlafaxina, se recomandă contactarea imediată a unei unități de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

In vitro, venlafaxina nu are practic nicio afinitate faţă de receptorii muscarinici, colinergici, H_1-histaminergici sau α_1-adrenergici la nivelul creierului de şobolan. Activitatea farmacologică asupra acestor receptori poate fi asociată cu diferite reacţii adverse observate în cazul altor medicamente antidepresive, cum sunt reacţiile 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 şi 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, desfăşurate pe termen scurt, cu durata cuprinsă între 4 şi 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, desfăşurate pe termen scurt, cu durata cuprinsă între 8 şi 12 săptămâni, care au utilizat doze cuprinse între 75 şi 225 mg pe zi.

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienţii adulţi 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 randomizaţi pentru a continua tratamentul cu aceeaşi doză de venlafaxină cu eliberare prelungită sau cu placebo, timp de cel mult 26 de săptămâni, fiind observaţi pentru depistarea recăderilor.

În cadrul unui al doilea studiu pe termen lung, eficacitatea venlafaxinei în prevenirea recurenţei episoadelor depresive pe o perioadă de 12 luni a fost stabilită printr-un studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, la pacienţi adulţi 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 evidenţiată în cadrul a două studii cu durata de 8 săptămâni, placebo-controlate, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), precum şi în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, placebo-controlat, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), şi a unui studiu cu durata de 6 luni, placebo-controlat, cu doză flexibilă (37,5; 75 şi 150 mg pe zi), la pacienţi adulţi din ambulatoriu.

Cu toate că doza de 37,5 mg pe zi s-a dovedit, de asemenea, superioară faţă 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 evidenţiată 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, şi a unui studiu dublu-orb, pe grupuri paralele de studiu, placebo-controlate, cu doză fixă/flexibilă, cu durata de 6 luni, la pacienţi adulţi din ambulatoriu. Pacienţilor li s-au administrat doze cuprinse între 75 şi 225 mg pe zi. În cadrul studiului cu durata de 6 luni, nu au existat dovezi ale unei eficacităţi superioare în grupul la care s-au administrat doze de 150 până la 225 mg pe zi faţă 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 pacienţi adulţi din ambulatoriu cu tulburare de panică, cu sau fără agorafobie. Doza iniţială în studiile privind tulburarea de panică a fost de 37,5 mg pe zi, timp de 7 zile. Ulterior, pacienţii au primit doze fixe de 75 până la 150 mg pe zi în cadrul unui studiu, şi 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, pe grupuri paralele de studiu, placebo-controlat, privind siguranţa, eficacitatea şi prevenirea recăderilor pe termen lung la pacienţii adulţi din ambulatoriu care au răspuns la tratamentul administrat în regim deschis. Pacienţii au continuat să primească aceeaşi 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 subiecţi sănătoşi, 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 Proprietăţi farmacocinetice

Venlafaxina este metabolizată în proporţie mare, în principal la metabolitul său activ, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Valoarea medie ± DS a timpilor de înjumătăţire plasmatică pentru venlafaxină şi ODV sunt de 5±2 ore, respectiv 11±2 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru pentru venlafaxină şi ODV sunt atinse în decurs de 3 zile de tratament cu doze orale repetate.

Venlafaxina şi ODV prezintă o evoluţie liniară a parametrilor farmacocinetici în intervalul cuprins între 75 mg şi 450 mg pe zi.

Absorbţie

După administrarea unei doze orale unice de venlafaxină cu eliberare imediată, venlafaxina este absorbită în proporţie de cel puţin 92%. Biodisponibilitatea absolută este de 40% până la 45%, datorită metabolizării presistemice. După administrarea venlafaxinei cu eliberare imediată, concentraţiile plasmatice maxime ale venlafaxinei şi ODV sunt atinse după 2 ore şi respectiv 3 ore. După administrarea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită, concentraţiile plasmatice maxime ale venlafaxinei şi ODV sunt atinse după 5,5 ore şi 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 absorbţie mai lentă, însă acelaşi grad de absorbţie comparativ cu forma de comprimate cu eliberare imediată. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea venlafaxinei şi a ODV.

Distribuţie

Legarea venlafaxinei şi a ODV la proteinele plasmatice umane este minimă pentru concentraţiile terapeutice (27%, respectiv 30%). În urma administrării intravenoase, volumul de distribuţie al venlafaxinei la starea de echilibru este de 4,4±1,6 l/kg.

Metabolizare

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

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienţi

Vârstă şi sex
Vârsta şi sexul subiectului nu influenţează în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei şi ai ODV.

Metabolizatori rapizi/lenţi pe calea CYP2D6
Concentraţiile plasmatice ale venlafaxinei sunt mai mari la metabolizatorii lenţi decât la metabolizatorii rapizi pe calea CYP2D6. Deoarece expunerea totală (ASC) pentru venlafaxină şi ODV este similară pentru metabolizatorii lenţi şi cei rapizi pe calea CYP2D6, nu este necesară diferenţierea dozajului de venlafaxină pentru aceste două categorii de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Timpii de înjumătăţire plasmatică pentru venlafaxină şi ODV s-au prelungit la subiecţii cu scor Child-Pugh A (insuficienţă hepatică uşoară) şi Child-Pugh B (insuficienţă hepatică moderată) faţă de subiecţii cu funcţie hepatică normală. Clearance-ul oral s-a redus atât pentru venlafaxină, cât şi pentru

ODV. S-a observat un grad mare de variabilitate de la un subiect la altul. Datele privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sunt limitate (vezi pct. 4.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii dializaţi, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al venlafaxinei s-a prelungit cu aproximativ 180%, iar clearance-ul s-a redus cu aproximativ 57% faţă de subiecţii cu funcţie renală normală, iar timpul de înjumătăţire plasmatică pentru ODV s-a prelungit cu aproximativ 142%, în timp ce clearance-ul s-a redus cu aproximativ 56%. La pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la pacienţii care necesită hemodializă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile cu venlafaxină efectuate la şobolani şi şoareci nu au adus nicio dovadă de carcinogeneză. O gamă largă de teste *in vitro* şi *in vivo* au demonstrat că venlafaxina nu este mutagenă.

Studiile la animale privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere au indicat în cazul şobolanilor o scădere a greutăţii corporale a puilor, o creştere a numărului de nou-născuţi morţi şi o creştere a deceselor puilor în cursul primelor 5 zile de alăptare. Nu se cunoaşte cauza acestor decese. Aceste efecte au apărut la doza de 30 mg/kg pe 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 cunoaşte riscul potenţial la om.

Într-un studiu la şobolani în care au fost expuşi la ODV atât masculi, cât şi femele, s-a observat o reducere a fertilităţii. 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 cunoaşte relevanţa acestei constatări pentru om.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulei:
Talc
Sebacat de dibutil
Povidonă K 30
Hidroxipropilceluloză
Etilceluloză
Sfere de zahăr (zahăr, amidon de porumb)

Învelişul capsulei (37,5 mg):
Corp:
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Capac:
Oxid roşu de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Gelatină

Învelişul capsulei (75 mg):
Corp/capac:
Oxid roşu de fer (E172)
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Învelişul capsulei (150 mg):
Corp/capac:
Oxid roşu de fer (E172)
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu blistere (folie din PVC-PVdC/Aluminiu) a câte 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 100 x 1 capsule cu eliberare prelungită.
Cutie cu flacon din PEÎD, prevăzut cu capac filetat din polipropilenă a câte 50, 100 şi 250 capsule cu eliberare prelungită.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIILOR DE PUNERE PE PIAŢĂ

Alventa 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită
4315/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11

Alventa 75 mg capsule cu eliberare prelungită
4316/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11

Alventa 150 mg capsule cu eliberare prelungită
4317/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei – Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025