

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VENLAFAXINĂ ARENA EP 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

VENLAFAXINĂ ARENA EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

VENLAFAXINĂ ARENA EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Venlafaxină Arena EP 37,5 mg, capsule cu eliberare prelungită

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

Venlafaxină Arena EP 75 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Venlafaxină Arena EP 150 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Venlafaxină Arena EP 37,5 mg, capsule cu eliberare prelungită

Capsule nr. 0, de culoare alb opac, care conțin un comprimat filmat rotund, biconvex.

Venlafaxină Arena EP 75 mg, capsule cu eliberare prelungită

Capsule nr. 0, de culoare roșu opac, care conțin două comprimate filmate rotunde, biconvexe.

Venlafaxină Arena EP 150 mg, capsule cu eliberare prelungită

Capsule nr. 00, de culoare albastru opac, care conțin trei comprimate filmate rotunde, biconvexe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.

Prevenirea recurențelor episoadelor depresive majore.

Tratamentul tulburării anxioase generalizate.

Tratamentul tulburării de anxietate socială.

Tratamentul tulburărilor de panică, cu sau fără agorafobie.

4.2 Doze și mod de administrare

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 trebuie făcute numai 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 antidepresive trebuie să continue timp de cel puțin șase luni după remisie.

Tulburarea anxioasă 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 trebuie făcute numai 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.

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 furniza beneficii suplimentare.

Cu toate acestea, în cazul pacienților individuali 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 mari.

Din cauza riscului de reacții adverse datorate dozei, creșterile dozei trebuie făcute numai 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 re-evaluat cu regularitate, pentru fiecare caz în parte.

Tulburarea de panică

Se recomandă utilizarea unei doze de venlafaxina cu eliberare prelungită de 37,5 mg pe zi timp de 7 zile. Doza trebuie să fie apoi crescută la 75 mg 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 trebuie făcute numai 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 re-evaluat cu regularitate, pentru fiecare caz în parte.

Utilizarea la pacienții vârstnici

Nu sunt considerate necesare ajustări specifice de doză în funcție numai de vârsta pacientului. Cu toate acestea, trebuie manifestată o atitudine terapeutică precaută în cazul vârstnicilor (de exemplu, din cauza posibilității de apariție a insuficienței renale și a modificărilor de sensibilitate și afinitate față de neurotransmițători, care intervin cu vârsta). Trebuie utilizată întotdeauna cea mai mică doză eficientă iar pacienții trebuie monitorizați atent în cazurile în care este necesară o creștere a dozei.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Venlafaxina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți.

Studiile clinice controlate efectuate la copii și adolescenți cu tulburare depresivă majoră, nu au demonstrat eficacitatea utilizării și nu susțin utilizarea venlafaxinei la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța utilizării venlafaxinei în alte indicații terapeutice, la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

În general, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată se va lua în considerare o reducere a dozei cu 50%. Totuși, datorită variabilității inter-individuale a clearance-ului, este de dorit ca stabilirea dozei să se facă în mod individual.

Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. Se recomandă precauție și trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu peste 50%. La stabilirea tratamentului pacienților cu insuficiență hepatică severă, beneficiul potențial al tratamentului trebuie evaluat comparativ cu riscul pe care acesta îl presupune.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

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

Simptomele de întrerupere observate la încetarea tratamentului cu venlafaxina întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată. În cazul încetării tratamentului cu venlafaxina, 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 4.8). Dacă apar simptome intolerabile ca urmare a scăderii dozei sau întreruperii tratamentului, se poate lua în considerare revenirea la doza prescrisă anterior. În continuare, medicul poate relua procesul de scădere a dozei, dar într-un ritm mai lent.

Medicamentul este destinat administrării orale.

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

Pacienții tratați cu comprimate de venlafaxina cu eliberare imediată pot trece pe tratamentul cu capsule cu eliberare prelungită de venlafaxina, cu cea mai apropiată doză zilnică echivalentă. De exemplu, doza de 37,5 mg de două ori pe zi furnizată prin comprimate de venlafaxina cu eliberare imediată poate fi schimbată cu doza de 75 mg o dată pe zi din capsule de venlafaxina cu eliberare prelungită. Este posibil să fie necesară ajustarea individuală a dozei.

Capsulele de venlafaxină cu eliberare prelungită conțin comprimate filmate care eliberează substanța activă în tractul digestiv în ritm lent.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suicid/ideeție suicidara sau agravare clinică

Depresia se asociază cu un risc crescut de idei suicidare, episoade de auto-rănire și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisii semnificative. Întrucât este posibil ca ameliorările să nu apară în cursul perioadei primelor câteva săptămâni de tratament sau mai lungă, pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală indică faptul că riscul de suicid poate crește în stadiile precoce ale recuperării.

Alte tulburări psihice pentru care este prescrisă venlafaxină pot, de asemenea, să fie asociate cu un risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste tulburări pot apărea în co-morbiditate cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, și în tratamentul pacienților cu alte tulburări de ordin psihiatric se vor aplica precauțiile aplicate în tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Pacienții cu un istoric de evenimente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideeție suicidara înainte de începerea tratamentului prezintă un risc sporit de gânduri cu caracter suicidar sau tentative de suicid, trebuind să beneficieze de o monitorizare atentă pe durata tratamentului. O meta-analiză cuprinzând studiile clinice controlate față de placebo referitoare la tratarea cu medicamente antidepresive a pacienților adulți cu tulburări psihice a indicat o creștere a riscului de comportament suicidar în cazul tratamentului cu antidepresive, comparativ cu cel cu placebo, la pacienții cu vârste mai mici de 25 de ani.

Tratamentul medicamentos trebuie să fie însoțit de o supraveghere atentă a pacienților, îndeosebi a celor cu un grad ridicat de risc și în mod special în fazele precoce ale tratamentului și în urma modificărilor de doză. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie să fie avertizați cu privire la necesitatea monitorizării pentru detectarea oricărei agravări clinice, comportament sau ideeție cu caracter suicidar precum și modificări neobișnuite de comportament, și să solicite imediat asistență medicală în cazul apariției acestor simptome.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Venlafaxină Arena EP nu trebuie utilizat pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamentele de tip suicidar (tentative de suicid sau ideeție suicidara) 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 tratați cu placebo. În cazul în care, sub imperativul necesităților clinice, se ia totuși decizia instituirii tratamentului, pacientul trebuie 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

La fel ca și în cazul altor agenți serotoninergici, sindromul serotoninergic, o stare cu potențial vital, poate apărea în cursul tratamentului cu venlafaxină, în special în cazul utilizării concomitente a altor

medicamente, precum inhibitorii de MAO, care pot afecta sistemele serotoninergice (vezi pct. 4.3 și 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 gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Glaucom cu unghi îngust

Midriaza poate interveni în asociere cu venlafaxină. Se recomandă ca pacienții cu presiune intraoculară crescută și cei cu 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 a fost raportată, în unele cazuri, creșterea severă a tensiunii arteriale, solicitând un tratament imediat. Toți pacienții trebuie evaluați cu atenție din punctul de vedere al hipertensiunii arteriale, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie adusă sub control înainte de începerea tratamentului. După inițierea tratamentului și după creșterile de doză tensiunea arterială trebuie re-evaluată periodic. Trebuie manifestată o atitudine precaută în cazul pacienților care prezintă stări subiacente ce pot fi compromise de creșterea tensiunii arteriale, de exemplu pacienții cu tulburări ale funcției cardiace.

Frecvența cardiacă

Pot apărea creșteri ale frecvenței cardiace, în special la doze mari. Trebuie manifestată o atitudine precaută în cazul pacienților care prezintă stări subiacente ce pot fi compromise de creșterea frecvenței cardiace.

Boala cardiacă și riscul de aritmie

Venlafaxină nu a fost evaluată la pacienți cu istoric recent de infarct miocardic sau boală cardiacă cu evoluție instabilă. Prin urmare, trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă fatală asociate cu utilizarea venlafaxinei, în special în caz de supradozaj. Înainte de a prescrie venlafaxinei la pacienții cu risc înalt de aritmie cardiacă severă trebuie luat în considerare raportul dintre riscuri și beneficii.

Convulsii

Pe parcursul tratamentului cu venlafaxină pot apărea convulsii. La fel ca în cazul tuturor antidepresivelor, introducerea tratamentului cu venlafaxină trebuie să se facă cu precauție la pacienții cu convulsii în antecedente, iar pacienții respectivi trebuie să fie atent monitorizați. Tratamentul trebuie întrerupt la orice pacient care dezvoltă accese.

Hiponatremie

Pe parcursul tratamentului cu venlafaxină pot apărea cazuri de hiponatremie și/sau sindrom de secreție inadecvată de hormon 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 mai mare în acest sens.

Sângerare anormală

Medicamentele care inhibă preluarea serotoninei pot conduce la scăderea funcției plachetare. Riscul de sângerare a pielii și membranelor mucoase, inclusiv de hemoragie gastrointestinală, poate fi crescut la pacienții care iau venlafaxină. La fel ca în cazul altor inhibitori ai preluării serotoninei, venlafaxina trebuie utilizată cu precauție la pacienții predispuși la sângerări, inclusiv pacienții care iau anticoagulante și inhibitori plachetari.

Colesterolul seric

Au fost înregistrate creșteri ale colesterolului seric relevante din punct de vedere clinic la 5,3% dintre pacienții tratați cu venlafaxină și 0,0% dintre pacienții tratați cu placebo, timp de cel puțin 3 luni în

cadrul studiilor clinice controlate față de placebo. În cazul tratamentului pe termen lung trebuie luată în considerare măsurarea nivelurilor colesterolului seric.

Co-administrarea cu medicamentele destinate scăderii în greutate

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului cu venlafaxină în combinație cu medicamente destinate scăderii în greutate, inclusiv fentermina. Nu este recomandată co-administrarea venlafaxinei și a medicamentelor destinate scăderii în greutate. Venlafaxina nu este indicată pentru scăderea în greutate, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente.

Manie/hipomanie

La o mică proporție de pacienți cu tulburări ale dispoziției psihice care primesc antidepresive, inclusiv venlafaxină, poate apărea mania/hipomania. La fel ca în cazul altor antidepresive, venlafaxina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente personale sau heredocolaterale de tulburare bipolară.

Agresivitate

La un număr mic de pacienți care primesc antidepresive, inclusiv venlafaxină, poate apărea un comportament agresiv. Această evoluție a fost raportată în cazul inițierii tratamentului, modificării dozei și întreruperii tratamentului.

La fel ca în cazul altor antidepresive, venlafaxina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de agresivitate.

Întreruperea tratamentului

Apariția simptomelor de întrerupere la oprirea tratamentului este frecvent întâlnită, în special dacă oprirea tratamentului se face brusc (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse observate la întreruperea tratamentului (în timpul reducerii treptate a dozei și după aceea) au intervenit la aproximativ 31% dintre pacienții tratați cu venlafaxină și la aproximativ 17% dintre pacienții tratați cu placebo.

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

Akatizia/Agitația psihomotorie

Utilizarea venlafaxinei a fost asociată cu dezvoltarea akatiziei, 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 rămâne așezat sau nemișcat. Apariția acestei tulburări este mai probabilă în primele săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, o creștere a dozei poate fi dăunătoare.

Xerostomie

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO)

IMAO ireversibili neselectivi

Venlafaxină nu trebuie utilizată în combinație cu IMAO ireversibili neselectivi. Tratamentul cu venlafaxină nu trebuie inițiat cu mai puțin de 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil. Tratamentul cu venlafaxină trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea începerii tratamentului cu un IMAO neselectiv ireversibil (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Inhibitor reversibil, selectiv, al MAO-A (moclobemid)

Datorită riscului de apariție a sindromului serotoninic, asocierea venlafaxinei cu un IMAO reversibil și selectiv, cum este moclobemidul, nu este recomandată. După tratamentul cu un inhibitor reversibil de MAO poate fi utilizat un timp de așteptare mai scurt de 14 zile înaintea inițierii tratamentului cu venlafaxină. Se recomandă întreruperea tratamentului cu venlafaxină cu cel puțin 7 zile înaintea începerii tratamentului cu un MAO reversibil (vezi pct. 4.4).

IMAO reversibil neselectiv (linezolid)

Antibioticul linezolid este un slab inhibitor al IMAO, reversibil și neselectiv, prin urmare nu trebuie administrat pacienților care iau 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 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, accese și deces.

Sindromul serotoninergic

La fel ca în cazul altor medicamente serotoninergice, în cazul tratamentului cu venlafaxină poate apărea sindromul serotoninic, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care pot afecta sistemul de neurotransmisie serotoninergică [(incluzând triptanii, SSRI, SNRI, litiu, sibutramină, tramadol și sunătoarea (*Hypericum perforatum*)], cu medicamente care afectează metabolismul serotoninei (inclusiv IMAO) sau cu precursorii de serotonină (precum suplimentele de triptofan).

În cazul în care situația clinică impune asocierea terapeutică a venlafaxinei cu un SSRI, un SNRI sau un agonist de receptori ai serotoninei (triptan), se recomandă observarea atentă a pacientului, în special în perioadele de inițiere a tratamentului și de creștere a dozei. Nu este recomandată utilizarea concomitentă a venlafaxinei cu precursori de serotonină (precum suplimentele de triptofan) (vezi pct. 4.4).

Medicamentele active pe SNC

Riscul pe care îl implică utilizarea venlafaxinei în combinație cu alte medicamente active pe SNC nu a fost evaluat în mod sistematic. În consecință, se recomandă precauție la administrarea venlafaxinei în combinație cu alte medicamente active pe SNC.

Etanol

S-a dovedit că venlafaxina nu crește gradul de afectare psihică și motorie cauzată de etanol. Cu toate acestea, ia fel ca în cazul tuturor medicamentelor active pe SNC, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool.

Efectele altor medicamente asupra venlafaxinei

Ketoconazol (inhibitor al CYP3A4)

Un studiu farmacocinetic cu ketoconazol la pacienți cu un nivel înalt (NÎ) sau redus (NR) al metabolismului CYP2D6 a indicat o valoare mai ridicată a ASC pentru venlafaxina (70% și 21% la pacienții CYP2D6 NR și, respectiv, NÎ) și O-desmetilvenlafaxină (33% și 23% la pacienții CYP2D6 NR și, respectiv, NÎ) în urma administrării de ketoconazol. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 (de exemplu, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină) și venlafaxinei poate crește nivelurile de venlafaxina și O-desmetilvenlafaxină. Prin urmare, se recomandă o atitudine precaută dacă pacientul este tratat în mod concomitent cu un inhibitor de CYP3A4 și venlafaxina.

Efectul venlafaxinei asupra altor medicamente

Litiu

În cazul utilizării concomitente a venlafaxinei și litiului poate apărea sindromul serotoninic (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 venlafaxina de 75 mg până la 150 mg, creșterea dependentă de doză a ASC pentru 2-OH-desipramină a fost de 2,5 până la 4,5 ori. Imipramină nu a afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetilvenlafaxinei. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Trebuie avută o atitudine precaută în cazul co-administrării venlafaxinei și imipraminei.

Haloperidol

Un studiu farmacocinetic referitor la haloperidol a indicat o scădere cu 42% a clearance-ului oral total, o creștere cu 70% a ASC și o creștere a C_{max} cu 88%, dar nici o modificare a timpului de înjumătățire pentru haloperidol. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții tratați în mod concomitent cu haloperidol și venlafaxina. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută.

Risperidonă

Venlafaxina a crescut valoarea ASC pentru risperidonă cu 50%, dar nu a afectat în mod semnificativ profilul farmacocinetic al fracției active totale (risperidonă plus 9-hydroxyrisperidonă). Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută.

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 plasmatiche ale metoprololului cu aproximativ 30-40% fără să afecteze concentrațiile plasmatiche ale metabolitului său activ, a-hidroximetoprolol. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări la pacienții hipertensivi. Metoprololul nu a afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și a metabolitului său activ, O-demetilvenlafaxina. Trebuie avută o atitudine precaută în cazul co-administrării venlafaxinei și metoprololului.

Indinavir

Un studiu farmacocinetic referitor la indinavir a indicat o scădere de 28% a ASC și o scădere de 36% a C_{max} a indinavirului. Indinavirul nu a afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetilvenlafaxinei. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Administrarea venlafaxinei la femeile gravide trebuie să se facă

numai dacă beneficiile previzionate depășesc posibilele riscuri.

La fel ca în cazul altor inhibitori de preluare a serotoninei (SSRI/SNRI), pot apărea simptome de sevraj la nou-născut în cazul în care venlafaxina este utilizată până la naștere sau până cu puțin timp înainte de naștere. Unii nou-născuți care au fost expuși la venlafaxina într-o etapă tardivă în cel de-al treilea trimestru de sarcină au dezvoltat complicații care au necesitat alimentație asistată prin intubare, susținere respiratorie sau o perioadă de spitalizare prelungită. Asemenea complicații pot interveni imediat după naștere.

La nou-născuții ale căror mame au utilizat un SSRI/SNRI în fazele târzii ale 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 după naștere.

Alăptarea

Venlafaxina și metabolitul său activ, O-demetilvenlafaxina sunt excretate în laptele matern uman. Riscul pentru sugar nu poate fi exclus. Prin urmare, decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Venlafaxină Arena EP trebuie luată considerând beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului cu Venlafaxină Arena EP pentru femeie.

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

Orice medicament psihoactiv poate afecta judecata, gândirea și abilitățile motorii. Prin urmare, orice pacient care primește venlafaxina trebuie avertizat cu privire la capacitatea sa de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje periculoase.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (>1/10) în cadrul studiilor clinice au fost greața, xerostomia, cefaleea și transpirațiile (inclusiv transpirații nocturne).

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

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100 până la <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000 până la >1/100); rare (>1/10000 până la <1/1000); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Sistem al organismului	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Hematologic/ Limfatic			Echimoze, hemoragie gastrointestinală		Sângerări ale membranelor mucoase, alungirea timpului de sângerare, Trombocitopenie discazie sanguină (incluzând agranulocitoză, anemie aplastica, neutropenie și pancitopenie)
Metabolic/ Nutrițional		Creșterea colesterolului seric,	Creștere în greutate		Valori anormale la

Sistem al organismului	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		scădere în greutate			teste hepatice, hiponatremie, hepatită, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), creșterea prolactinei
Nervos	Xerostomie (10,0%), cefalee (30,3%)*	Vise anormale, scăderea libidoului, amețală, creșterea tonusului muscular (hipertonie), insomnie, nervozitate, parestezie, sedare, tremor, confuzie, depersonalizare	Apatie, halucinații, mioclonus, agitație, tulburări de coordonare și echilibru	Akatizie / agitație psihomotorie, convulsii, reacții de tip maniacal	Sindrom neuroleptic malign (SNM), sindrom serotoninergic, delir, reacții extrapiramidale (incluzând distonie și diskinezie), diskinezie tardivă, ideatie suicidara și comportament suicidar**
Simțuri speciale		Anomalie de acomodare, midriază, tulburări vizuale	Alterarea senzației gustative, tinnitus		Glaucom cu unghi închis
Cardiovascular		Hipertensiune, vasodilatație (de cele mai multe ori bufeuri de căldură/h iperemie facială tranzitorie), palpitații	Hipotensiune posturală, sincopă, tahicardie		Hipotensiune, alungirea intervalului QT, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară (inclusiv torsada vârfurilor)
Respirator		Căscat			Eozinofilie pulmonară
Digestiv	Greață (20,0%)	Scăderea apetitului (anorexie), constipație, vomă	Bruxism, diaree		Pancreatită
Piele	Transpirații (inclusiv transpirații nocturne) [12,2%]		Erupții cutanate, alopecie		Eritem multiform, necroliză toxică epidermică, sindrom Stevens-

Sistem al organismului	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
					Johnson, prurit, urticarie
Musculoscheletic					Rabdomioliză
Urogenital		Anomalii de ejaculare/orgasm (la bărbați), anorgasmie, disfuncție erectilă (impotență), tulburări de urinare (în principal ezitare), tulburări menstruale asociate cu sângerări crescute sau cu creșterea iregularității sângerărilor (de exemplu, menoragie, metroragie), polakiurie	Anomalii ale orgasmului (la femei), retenție urinară		
Tulburări ale întregului organism		Astenie (oboseală), frisoane	Reacție de fotosensibilitate		Anafilaxie

*În studiile clinice cumulate, incidența cefaleei a fost de 30,3% cu venlafaxină față de 31,3% cu placebo.

** Au fost raportate cazuri de ideeație suicidara și de comportament suicidar în cursul tratamentului cu venlafaxină sau în primele stadii după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu venlafaxină (în special când se face în mod brusc) conduce în mod frecvent la apariția simptomelor de sevraj. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt amețeala, tulburările senzoriale (inclusiv parestezia), tulburările de somn (inclusiv insomnia și visele intense), agitația sau anxietatea, greața și/sau vărsăturile, tremorul, cefaleea și sindromul gripal. În general, aceste reacții sunt de intensitate slabă până la moderată și au o evoluție auto-limitantă; totuși, ele pot fi severe și/sau prelungite la unii pacienți. Prin urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu venlafaxină atunci când acesta nu mai este necesar, prin reducerea treptată a dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți copii

În general, profilul de reacții adverse al venlafaxinei (în studii clinice controlate față de placebo) la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani) a fost similar cu cel observat la adulți. La fel ca la adulți, au fost observate scăderea apetitului, pierderea în greutate, creșterea tensiunii arteriale și creșterea colesterolului seric (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice la pacienții copii a fost raportată ideeația suicidara ca reacție adversă. De asemenea, a fost raportat un număr crescut de cazuri de ostilitate și, în special în tulburarea depresivă majoră, de autorănire.

La pacienții copii au fost observate în special următoarele reacții adverse: durere abdominală, agitație, dispepsie, echimoze, epistaxis și mialgie.

4.9 Supradozaj

În experiența ulterioară punerii pe piață, supradozajul cu venlafaxină a fost raportat în special în cazul combinației cu alcool și/sau alte medicamente. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul supradozajului includ tahicardia, modificări ale nivelului de conștientă (mergând de la somnolență la comă), midriază, convulsii și vomă. Au fost raportate și alte reacții adverse care au inclus modificări electrocardiografice (de exemplu, alungirea intervalului QT, bloc de ramură, alungirea complexului QRS), tahicardie ventriculară, bradicardie, hipotensiune, vertij și deces.

Studiile retrospective publicate indică faptul că supradozajul cu venlafaxină poate fi asociat cu un risc crescut de evoluție letală, comparativ cu cel observat în cazul antidepresivelor SSRI, 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 SSRI. Nu este clară măsura în care constatarea unui risc crescut de evoluție letală poate fi atribuită toxicității generate de supradozajul cu venlafaxină, sau, dimpotrivă, unora din caracteristicile pacienților tratați cu venlafaxină. Prescripția de venlafaxină trebuie să se facă pentru cea mai mică cantitate de medicament, respectând buna conducere a tratamentului pacientului, pentru a reduce riscul de supradozaj.

Tratamentul recomandat

Sunt recomandate măsuri generale de susținere și măsuri simptomatice; ritmul cardiac și semnele vitale trebuie monitorizate. 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 activ 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 sunt cunoscute antidoturi specifice pentru venlafaxină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antidepresive, codul ATC: N06AX16

Se consideră că mecanismul acțiunii antidepresive a venlafaxinei la om se asociază cu potențarea activității neurotransmițătorilor în sistemul nervos central. Studiile preclinice au arătat că venlafaxina și metabolitul său major, O-demetilvenlafaxina (ODV), sunt inhibitori de preluare a serotoninei și noradrenalinei. De asemenea, venlafaxina este un slab inhibitor al preluării dopaminei. Venlafaxina și metabolitul său activ reduc responsivitatea β -adrenergică atât după administrarea în regim acut (doză unică) cât și cronic. Venlafaxina și ODV sunt foarte similare din punct de vedere al acțiunii globale asupra preluării neurotransmițătorilor și legării pe receptori.

In vitro, venlafaxina nu are practic nicio afinitate față de receptorii muscarinici, colinergici, Hi-histaminergici sau aradrenergici la nivelul creierului de șobolan. Activitatea farmacologică a 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 are activitate de inhibare a monoaminoxidazei (MAO).

Studiile *in-vitro* au relevat faptul că venlafaxina nu are, efectiv, nici o afinitate pentru receptorii senzitivi ai opiaceelor și benzodiazepinelor.

Episoade depresive majore

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

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienți 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 venlafaxina cu eliberare prelungită sau cu placebo, timp de cel mult 26 de săptămâni, fiind observați pentru depistarea recăderilor.

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

Tulburarea anxioasă generalizată

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită ca tratament al tulburării anxioase generalizate (TAG) a fost evidențiată în cadrul a două studii cu durata de 8 săptămâni, controlate cu placebo, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), precum și în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, controlat cu placebo, cu doză fixă (75 până la 225 mg pe zi), și a unui studiu cu durata de 6 luni, controlat cu placebo, cu doză flexibilă (37,5, 75 și 150 mg pe zi), la pacienți adulți din ambulatoriu.

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

Tulburarea anxioasă socială

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită ca tratament al tulburării anxioase sociale a fost evidențiată în cadrul a patru studii multicentrice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, pe grupuri paralele de studiu, cu durata de 12 săptămâni, cu doză flexibilă și a unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe grupuri paralele de studiu, cu durata de 6 luni, cu doză fixă/flexibilă, la pacienți adulți din ambulatoriu. Pacienților li s-au administrat doze cuprinse în intervalul 75 până la 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 la care s-a administrat doza de 75 mg pe zi.

Tulburarea de panică

Eficacitatea venlafaxinei sub formă de capsule cu eliberare prelungită ca tratament al tulburării de panică a fost determinată în cadrul a două studii multicentrice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți adulți din ambulatoriu cu 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 fost tratați cu doze fixe de 75 până la 150 mg pe zi în cadrul unui studiu și de 75 până la 225 mg pe zi în cadrul celuilalt studiu.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Venlafaxină este puternic metabolizată, în principal către metabolitul său activ, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Valoarea medie a timpilor de înjumătățire plasmatică \pm DS pentru venlafaxină și ODV sunt de 5 ± 2 ore și, respectiv, 11 ± 2 ore. Starea de stabilitate a concentrațiilor de venlafaxină și ODV este atinsă după 3 zile de tratament cu doze orale multiple. Venlafaxină și ODV prezintă o evoluție liniară a parametrilor farmacocinetici în intervalul cuprins între 75 mg și 450 mg/zi.

Absorbție

După administrarea unei doze orale unice de venlafaxină cu eliberare imediată este absorbită cel puțin 92% din venlafaxină. Biodisponibilitatea absolută este de 40% până la 45%, datorită metabolismului presistemic. După administrarea venlafaxinei cu eliberare imediată, valorile maxime ale concentrației

plasmatică a venlafaxinei și ODV apar după 2 ore și, respectiv, 3 ore. După administrarea capsulelor de venlafaxină cu eliberare prelungită, valorile maxime ale concentrației plasmatice a venlafaxinei și ODV apar după 5,5 ore și, respectiv, 9 ore. Dacă sunt administrate doze zilnice egale de venlafaxină fie sub formă de tablete cu eliberare imediată fie de capsule cu eliberare prelungită, capsulele cu eliberare prelungită furnizează o rată a absorbției mai mică, dar același grad de absorbție comparativ cu forma de tablete cu eliberare imediată. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea venlafaxinei și a ODV.

Distribuție

Legarea venlafaxinei și ODV pe proteinele plasmatice umane este minimă la concentrații terapeutice (27% și, respectiv, 30%). În urma administrării intravenoase, volumul de distribuție al venlafaxinei în starea de stabilitate a concentrației plasmatice este de $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Metabolizare

Venlafaxină este puternic metabolizată la nivel hepatic. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxină este biotransformată de către CYP2D6 la metabolitul său activ major, ODV. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxină este metabolizată de către CYP3A4 la un metabolit minor, mai puțin activ, N-desmetilvenlafaxina. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxina este inhibitor slab al CYP2D6. Venlafaxina nu inhibă CYP1A2, CYP2C9 sau CYP3A4.

Eliminare

Venlafaxina și metaboliții săi sunt excretați în principal prin rinichi. Aproximativ 87% din doza de venlafaxina este recuperată din urină în următoarele 48 de ore sub formă de venlafaxina 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 venlafaxina și ODV sunt de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg și, respectiv, $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Populații speciale

Vârsta și sex

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

Subiecți cu metabolizare rapidă/lentă prin CYP2D6

Concentrațiile plasmatice de venlafaxina sunt mai mari la subiecții care au o metabolizare slabă prin CYP2D6 decât la cei la care această metabolizare este puternică. Deoarece expunerea totală (ASC) pentru venlafaxina și ODV este similară la subiecții care au o metabolizare slabă prin CYP2D6 și la cei la care această metabolizare este puternică, nu este nevoie de o diferențiere a dozajului la venlafaxina pentru aceste două grupuri de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La subiecții cu Child-Pugh A (insuficiență hepatică ușoară) și Child-Pugh B (insuficiență hepatică moderată) timpii de înjumătățire pentru venlafaxina și ODV s-au prelungit comparativ cu subiecții normali. Clearance-ul oral s-a redus atât pentru venlafaxina cât și pentru ODV. A fost observat un grad mare de variabilitate de la un subiect la altul. Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții dializați, timpul de înjumătățire prin eliminare pentru venlafaxina s-a prelungit cu aproximativ 180% iar clearance-ul s-a redus cu aproximativ 57% comparativ cu subiecții normali, în timp ce timpul de înjumătățire pentru ODV s-a prelungit cu aproximativ 142% iar clearance-ul s-a redus cu aproximativ 56%. Este necesară o ajustare a dozelor la pacienții cu insuficiență renală severă și la pacienții care necesită hemodializă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu venlafaxina efectuate la șobolani și șoareci nu au indicat nici o dovadă de carcinogeneză. Venlafaxina nu s-a dovedit mutagenică într-o gamă largă de teste *in vitro* și *in vivo*.

Studiile la animale privind toxicitatea reproductivă au indicat în cazul șobolanilor o scădere a greutateii corporale a puilor, o creștere a numărului de nou-născuți morți și o creștere a deceselor puilor în cursul primelor 5 zile de lactație. Nu se cunoaște cauza acestor decese. Aceste efecte au apărut la doza de 30 mg/kg/zi, care este de 4 ori mai mare decât doza zilnică la om, de 375 mg de venlafaxina (calculată în mg/kg). Doza maximă la care nu au apărut aceste efecte constatate a fost de 1,3 ori mai mare decât doza administrată la om. Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Într-un studiu la șobolani în care au fost expuși la ODV atât masculii cât și femele a fost observată o reducere a fertilității. Expunerea a fost de aproximativ 1 până la 2 ori mai mare decât cea dată de doza de venlafaxina la om, de 375 mg/zi. Relevanța acestei constatări pentru om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Venlafaxină Arena EP 37,5 mg
Conținutul capsulei
Hipromeloză
Copolimer amonio-metacrilat tip B
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu
Copolimer bazic butilat

Capsulă
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Venlafaxină Arena EP 75 mg
Conținutul capsulei
Hipromeloză
Copolimer amonio-metacrilat tip B
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu
Copolimer bazic butilat

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

Venlafaxină Arena EP 150 mg
Conținutul capsulei
Hipromeloză
Copolimer amonio-metacrilat tip B
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu
Copolimer bazic butilat

Capsulă
Dioxid de titan (E 171)
Eritrozină (E 127)
Indigotină (E 132)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere tip PVC-PE-PVDC/A1 a câte 10 capsule cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, cod 024022, scetor 2, București,
România.

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

12159/2019/01

12160/2019/01

12161/2019/01

9. DATA AUTORIZĂRII

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.