

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIILE MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE A
MEDICAMENTULUI, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN
STATELE MEMBRE**

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață:	Numele (inventat)	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln	37,5 mg	Capsulă cu eliberare modificată	Utilizare orală
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin ER 75 mg - Kapseln	75 mg	Capsulă cu eliberare modificată	Utilizare orală
Austria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	Efectin ER 150 mg - Kapseln	150 mg	Capsulă cu eliberare modificată	Utilizare orală
Belgia	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Belgia	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	EFEXOR -EXEL 37,5	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Belgia	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	EFEXOR -EXEL 75	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Belgia	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Venlax 150 mg	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Belgia	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Venlax 37,5 mg	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Belgia	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Venlax 75 mg	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Bulgaria	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Cipru	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Cipru	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Republica Cehă	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 37,5 mg	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Republica Cehă	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Republica Cehă	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Danemarca	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Suedia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Danemarca	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Suedia	Efexor Depot	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Danemarca	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Suedia	Efexor Depot	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Estonia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFEXOR XR	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Estonia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFEXOR XR	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Estonia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFEXOR XR	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Finlanda	Wyeth AB Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Suedia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Finlanda	Wyeth AB Dalvågen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Suedia	Efexor Depot	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Finlanda	Wyeth AB Dalvågen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Suedia	Efexor Depot	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Franța	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Franța	Effexor L.P.	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Franța	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Franța	Effexor L.P.	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Franța	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Franța	Venlafaxine Wyeth LP	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Franța	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Franța	Venlafaxine Wyeth LP	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Germania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germania	Trevilor retard 37,5 mg	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Germania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germania	Trevilor retard 75 mg	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Germania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Germania	Trevilor retard 150 mg	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Grecia	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens Grecia	Efexor XR	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Islanda	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Suedia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Islanda	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Suedia	Efexor Depot	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Islanda	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Suedia	Efexor Depot	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd sub denumirea comercială de Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd sub denumirea comercială de Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Irlanda	John Wyeth & Brother Ltd sub denumirea comercială de Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Efexor	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Italia	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irlanda	Faxine	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Letonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Letonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR 75	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Letonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR 150	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Lituania	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Lituania	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Lituania	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efexor XR	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Luxemburg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Luxemburg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	EFEXOR -EXEL 37,5	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Luxemburg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	EFEXOR -EXEL 75	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Malta	John Wyeth & Brother Ltd sub denumirea comercială de Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Malta	John Wyeth & Brother Ltd sub denumirea comercială de Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Olanda	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDDORP Olanda	Efexor XR 37,5	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Olanda	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDDORP Olanda	Efexor XR 75	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Olanda	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDDORP Olanda	Efexor XR 150	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Norvegia	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Suedia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Norvegia	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Suedia	Efexor Depot	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Norvegia	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Suedia	Efexor Depot	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Polonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 37,5	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Polonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 75	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Polonia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 150	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Portugalia	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Efexor XR	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Portugalia	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Efexor XR	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Portugalia	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Efexor XR	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

România	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 37,5 mg	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
România	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
România	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Republica Slovacă	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 37,5mg cps plg	37,5mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Republica Slovacia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 75 mg cps plg	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Republica Slovacia	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Efectin ER 150 mg cps plg	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Slovenia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 150 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Slovenia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 75 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Slovenia	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	EFFECTIN ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală

Spania	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spania	VANDRAL RETARD 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Spania	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spania	VANDRAL RETARD 75 mg cápsulas de liberación prologada	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Spania	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spania	Dobupal Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Spania	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spania	Dobupal Retard 150 mg cápsulas de liberación prologada	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Suedia	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Suedia	Efexor Depot	37,5 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Suedia	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Suedia	Efexor Depot	75 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Suedia	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Suedia	Efexor Depot	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Utilizare orală
Marea Britanie	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	75 mg	Capsulă cu eliberare modificată	Utilizare orală

Marea Britanie	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Marea Britanie	Efexor XL	150 mg	Capsulă cu eliberare modificată	Utilizare orală
----------------	---	-----------	--------	---------------------------------	-----------------

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU EFEXOR DEPOT ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Efexor depot a fost inclus pe lista produselor pentru armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, întocmită de către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMD(h)), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) al Directivei 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

Datorită deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea produsului mai sus menționat (și a denumirilor asociate), Comisia Europeană a înștiințat Secretariatul CHMP/EMEA în legătură cu sesizarea oficială în temeiul articolului 30 al Directivei 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, în vederea rezolvării divergențelor dintre rezumatele caracteristicilor produsului autorizate pe plan național și pentru a armoniza astfel rezumatele caracteristicilor produsului divergente pe teritoriul Uniunii Europene.

Următoarele secțiuni din informațiile referitoare la produs au fost dezbătute în timpul procedurii de armonizare.

Rezumatul caracteristicilor produsului Secțiunea 4.1 - Indicații terapeutice

Ca urmare a solicitării Comisiei Europene, secțiunea 4.1 din rezumatul caracteristicilor produsului a fost armonizată pentru a include următoarele indicații terapeutice, așa cum sunt formulate și descrise mai jos:

- „*tratamentul episoadelor de depresie majoră*”, fără a include referirile la anxietatea asociată, dat fiind faptul că studiile realizate pentru a investiga efectul anxiolitic al venlafaxinei au evidențiat că este greu de făcut distincția dintre anxietate și tulburările depresive concomitente;

- „*prevenirea recurenței episoadelor de depresie majoră*”, care a fost susținută în mod adecvat prin datele furnizate. (Indicația de „*prevenire a recăderilor depresiei*” a fost exclusă deoarece, potrivit recomandărilor curente din UE, indicația privind recăderile este inclusă în momentul în care este acordată aprobarea indicației de depresie majoră). O mică parte a membrilor CHMP a fost de părere că această indicație ar trebui ștearsă din secțiunea 4.1 și că în secțiunea 4.2 ar trebui inclusă o declarație care să menționeze că tratamentul pe termen mai lung poate fi de asemenea adecvat prevenirii recurenței episoadelor de depresie majoră.

- „*tratamentul tulburărilor de anxietate socială*” (cunoscute înainte ca fobie socială), dat fiind faptul că studiile prezentate au susținut în mod adecvat eficacitatea clinică a Efexor depot pentru această indicație;

- „*tratamentul tulburărilor de panică cu sau fără agorafobie*”, dat fiind faptul că datele obținute din studiile prezentate au furnizat dovezi suficiente pentru eficacitatea și siguranța venlafaxinei pentru această indicație;

- „*tratamentul tulburărilor de anxietate generalizată (GAD)*” excluzând „*tratamentul cazurilor speciale de anxietate*”, dat fiind faptul că ultima nu este o indicație recunoscută în Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mintale (DSM).

Rezumatul caracteristicilor produsului Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să armonizeze următoarele texte referitoare la doze din rezumatul caracteristicilor produsului:

- limitarea duratei tratamentului cu doze maxime zilnice de 375 mg la 4 săptămâni;
- diferențele care privesc dozele maxime zilnice recomandate.

Episoade de depresie majoră: CHMP a considerat că doza maximă de 375 mg/zi de Efexor depot este sigură și eficientă pe termen lung și a recomandat aprobarea acesteia fără limitarea duratei tratamentului în rezumatul caracteristicilor produsului armonizat.

Tulburări de anxietate generalizată (GAD): s-a stabilit că eficacitatea pe termen lung a venlafaxinei cu eliberare prelungită pentru indicația tulburărilor de anxietate generalizată (GAD) a fost susținută de datele furnizate. În plus, s-a convenit să se clarifice în rezumatul caracteristicilor produsului faptul că orice creștere a dozelor trebuie făcută doar în urma unei evaluări clinice și că cea mai mică doză eficientă trebuie menținută, datorită riscului de efecte adverse legate de doză.

Tulburări de anxietate socială (SAD): documentația titularului autorizației de introducere pe piață a fost considerată adecvată pentru a susține posologia indicației tulburărilor de anxietate socială (SAD). Nicio problemă de siguranță nu a fost asociată cu doze mai mari de 75 mg/zi, care pot fi de asemenea benefice unor pacienți. În plus, s-a clarificat în rezumatul caracteristicilor produsului faptul că orice creștere a dozelor trebuie făcută doar în urma unei evaluări clinice și că cea mai mică doză eficientă trebuie menținută, datorită riscului de efecte adverse legate de doză.

Tulburări de panică: titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să discute în detaliu raportul risc-beneficiu, comparând siguranța și eficacitatea dozei de 75 mg cu cea a dozei sugerate de 225 mg. CHMP a fost de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață că ar fi benefică pentru pacienți individualizarea dozei în cadrul variației eficiente între 75 și 225 mg. De asemenea, s-a clarificat în rezumatul caracteristicilor produsului faptul că orice creștere a dozelor trebuie făcută doar în urma unei evaluări clinice și că cea mai mică doză eficientă trebuie menținută, datorită riscului de efecte adverse legate de doză.

Utilizarea la pacienții vârstnici: pe baza datelor publicate care au pus în vedere posibilitatea apariției insuficienței renale și modificării sensibilității și afinității neurotransmițătorilor odată cu îmbătrânirea, s-a convenit asupra unei noi formulări pentru pacienții vârstnici în rezumatul caracteristicilor produsului. S-a convenit că „*Nu este considerată necesară ajustarea dozei doar în funcție de vârsta pacientului*”. Totuși, o recomandare privind utilizarea cu precauție în tratamentul pacienților în vârstă, pentru utilizarea dozei minime eficiente și pentru monitorizarea atentă a pacienților vârstnici atunci când este nevoie de o creștere a dozei a fost, de asemenea, inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului armonizat.

Utilizarea la copii și adolescenți sub 18 ani: s-a convenit că „*Venlafaxina nu este recomandată pentru utilizarea la copii și adolescenți*”. Mai mult, o declarație a fost inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului armonizat subliniind faptul că studiile controlate pe copii nu au demonstrat eficacitatea venlafaxinei pentru indicația „tulburări depresive majore”.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică: s-a convenit să se recomande în rezumatul caracteristicilor produsului individualizarea dozelor pentru a se evita variabilitatea clearance-ului la pacienții cu insuficiență hepatică.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală: s-a convenit că este de dorit o individualizare a dozelor și acest concept a fost introdus în textul pentru armonizare.

Simptome de întrerupere observate la încetarea tratamentului cu venlafaxină: bazându-se pe un text propus pentru rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)/inhibitorii selectivi ai recaptării norepinefrinei (SNRI) (secțiunile 4.2, 4.4 și 4.8) revizuit de Grupul de lucru pentru farmacovigilență, s-a convenit să se includă acest text în rezumatul caracteristicilor produsului armonizat.

Rezumatul caracteristicilor produsului Secțiunea 4.3 - Contraindicații

Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să armonizeze secțiunea 4.3 pentru care trebuiau evaluate următoarele diferențe între rezumatele caracteristicilor produsului:

- inhibitori de monoaminooxidază (IMAO);
- siguranță cardiovasculară;
- hipertensiune necontrolată terapeutic.

Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de părere că toți inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO) trebuie contraindicați în timpul administrării venlafaxinei. Totuși, CHMP a considerat că doar inhibitorii neselectivi și ireversibili de monoaminooxidază ar trebui contraindicați și că pentru inhibitorii reversibili de monoaminooxidază o atenționare strictă în secțiunea 4.4 și secțiunea 4.5 din rezumatul caracteristicilor produsului ar fi suficientă. Rezumatul caracteristicilor produsului a fost modificat pentru a reflecta poziția CHMP.

S-a pus la dispoziție un nou raport al studiului care a concluzionat că utilizarea venlafaxinei nu a fost asociată cu un risc excesiv de moarte subită cardiacă comparativ cu inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei (SSRI), fluoxetina și citalopramul sau dusolepinul, la pacienții care suferă de depresie sau anxietate. În ceea ce privește siguranța cardiovasculară, s-a stabilit că nu se justifică garanția și că este suficientă revizuirea formulării din secțiunea 4.4.

Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de părere că nu se justifică contraindicația la pacienții cu hipertensiune necontrolată terapeutic. Dat fiind că au fost incluse în secțiunea 4.4 atenționări stricte recomandând monitorizarea tensiunii arteriale pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului, CHMP a fost de acord că nu se justifică contraindicația la pacienții cu hipertensiune necontrolată terapeutic.

Rezumatul caracteristicilor produsului Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să armonizeze secțiunea 4.4, pentru care trebuiau evaluate următoarele diferențe dintre rezumatele caracteristicilor produsului:

- menționarea cazurilor de agresivitate legate de începerea și încetarea tratamentului;
- tratamentul copiilor și adolescenților sub 18 ani, care a fost recomandat de CHMP în 2005 pentru a fi inclus în secțiunea 4.4 a rezumatului caracteristicilor produsului (decizia Comisiei din 19-VIII-2005).

În ceea ce privește cazurile de agresivitate, s-a convenit asupra introducerii unei formulări care să evidențieze faptul că agresivitatea poate apărea la pacienții cărora li se administrează venlafaxină, la începutul tratamentului, la schimbarea dozei și la încetarea tratamentului.

De asemenea, s-a convenit asupra unei atenționări privind utilizarea Efexor depot în tratamentul copiilor și adolescenților sub 18 ani, aceasta fiind introdusă în secțiunea 4.4.

Rezumatul caracteristicilor produsului Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să armonizeze secțiunea 4.5 din rezumatul caracteristicilor produsului, pentru care trebuiau evaluate următoarele diferențe din rezumatele caracteristicilor produsului:

- inhibitori de monoaminooxidază.

Titularul autorizației de introducere pe piață a dorit să susțină că toți inhibitorii de monoaminooxidază trebuie contraindicați, în timp ce CHMP a considerat că doar inhibitorii neselectivi, ireversibili de monoaminooxidază trebuie contraindicați și că o atenționare strictă în secțiunea 4.5 din rezumatul caracteristicilor produsului ar fi suficientă pentru inhibitorii reversibili de monoaminooxidază.

Rezumatul caracteristicilor produsului a fost modificat conform poziției CHMP. În textul armonizat din secțiunea 4.4 este indicat ca inhibitorii neselectivi de monoaminooxidază să nu fie administrați concomitent și ca inhibitorii reversibili, selectivi, de monoaminooxidază, cum ar fi moclobemid, să nu fie recomandați în combinație cu venlafaxină, datorită riscului apariției sindromului serotoninic.

Rezumatul caracteristicilor produsului Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să identifice diferențele dintre evenimentele adverse enumerate în rezumatele caracteristicilor produsului aprobate la nivel național și în fișa tehnică de bază a acestora și să organizeze secțiunea 4.8 conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Titularul autorizației de introducere pe piață a completat atât evaluarea tulburărilor căilor urinare, cât și a apariției hemoragiei gastrointestinale și a fost de acord să le adauge în tabelul reacțiilor adverse. Agitația psihomotorie a fost de asemenea adăugată în tabelul reacțiilor adverse. În urma revizuirii, au fost incluse în acest tabel frisoane, stări de confuzie, depersonalizare, dureri de cap, tulburări menstruale, palpitații și polachiurie. Titularul autorizației de introducere pe piață nu a fost de acord cu formularea aprobată de PhVWP/CMD(h) a rezumatului caracteristicilor produsului pentru toate antidepresivele din secțiunea 4.8, deoarece ideea suidală nu este considerată a fi o reacție adversă la pacienții adulți, dar a fost de acord să îndeplinească etichetarea claselor.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI

Întrucât

- obiectivul sesizării a fost armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului.
- rezumatele caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului propuse de către titularul autorizației de introducere pe piață s-au bazat pe documentația înaintată și pe dezbaterile științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului sunt specificate în anexa III pentru Efexor depot și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită.
Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 75 mg capsule cu eliberare prelungită.
Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule cu eliberare prelungită.

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.

Prevenirea recurențelor episoadelor depresive majore.

Tratamentul tulburării anxioase generalizate.

Tratamentul tulburării anxioase sociale.

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 efecace.

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 anxioasă 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 venlafaxină 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 vârste 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 vârste 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 venlafaxină

Întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată. În cazul încetării tratamentului cu venlafaxină, doza trebuie redusă treptat pe o perioadă de cel puțin una-două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 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 venlafaxină 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 venlafaxină cu eliberare imediată pot trece pe tratamentul cu capsule cu eliberare prelungită de venlafaxină, cu cea mai apropiată doză zilnică echivalentă. De exemplu, doza de 37,5 mg de două ori pe zi furnizată prin comprimate de venlafaxină cu eliberare imediată poate fi schimbată cu doza de 75 mg o dată pe zi din capsule de venlafaxină cu eliberare prelungită. Este posibil să fie necesară ajustarea individuală a dozei.

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

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 înainte începerii tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

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

Alte tulburări psihice pentru care este prescrisă venlafaxina pot, de asemenea, să fie asociate cu un risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste tulburări pot co-exista cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, și în tratamentul pacienților cu alte tulburări de ordin psihic se vor respecta aceleași precauții aplicate în tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc crescut de ideație suicidară sau tentative de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție 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 un risc crescut de comportament suicidar în cazul tratamentului cu antidepresive, comparativ cu cel cu placebo, la pacienții cu vârste sub 25 de ani.

Tratamentul medicamentos trebuie să fie însoțit de o supraveghere atentă a pacienților, îndeosebi a celor cu un grad mare 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 a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu caracter suicidar precum și a modificărilor neobișnuite de comportament, și să solicite imediat asistență medicală în cazul apariției acestor simptome.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani

Efexor depot nu trebuie utilizat pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârste sub 18 ani. Comportamentele de tip suicidar (tentative de suicid sau ideație suicidară) și ostilitatea (în principal agresivitate, comportament opozițional și mânie) au fost observate mai frecvent în cadrul studiilor clinice la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive decât la cei cărora li s-a administrat placebo. 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 în cazul altor medicamente serotoninergice, sindromul serotoninergic, o condiție care poate pune viața în pericol, poate apărea în cursul tratamentului cu venlafaxină, în special în cazul utilizării concomitente a altor medicamente, cum sunt inhibitorii de MAO, care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (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).

Glaucomul cu unghi îngust

Midriaza poate apărea în asociere cu tratamentul 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 cu privire la apariția 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 precauție în cazul pacienților care prezintă stări subiacente care 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 precauție în cazul pacienților care prezintă stări subiacente ce pot fi compromise de creșterea frecvenței cardiace.

Boala cardiacă și riscul de aritmie

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

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă letală asociate cu utilizarea venlafaxinei, în special în caz de supradozaj. Înainte de a prescrie venlafaxinei la pacienții cu risc mare de aritmie cardiacă gravă, 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 convulsii.

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 recaptarea serotoninei pot conduce la scăderea funcției plachetare. Riscul de sângerare la nivel cutanat și al mucoaselor, inclusiv de hemoragie gastrointestinală, poate fi crescut la pacienții care iau venlafaxină. La fel ca în cazul altor inhibitori ai recaptării serotoninei,

venlafaxina trebuie utilizată cu precauție la pacienții predispuși la sângerări, inclusiv pacienții tratați cu 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 cărora li s-a administrat placebo, timp de cel puțin 3 luni în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo. În cazul tratamentului pe termen lung trebuie luată în considerare măsurarea valorilor colesterolului seric.

Administrarea concomitentă cu medicamentele destinate scăderii în greutate

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

Manie/hipomanie

La o mică proporție de pacienți cu tulburări ale dispoziției care sunt tratați cu 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 tratați cu 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 încetarea tratamentului este frecvent întâlnită, în special dacă întreruperea tratamentului se face brusc (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea tratamentului (în timpul reducerii treptate a dozei și după aceea) au apărut la aproximativ 31% dintre pacienții tratați cu venlafaxină și la aproximativ 17% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Riscul de apariție a simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulți factori, inclusiv durata tratamentului, doza și ritmul de 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 omis 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).

Acatisia/agitația psihomotorie

Utilizarea venlafaxinei a fost asociată cu dezvoltarea acatisiei, 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.

Xerostomia

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 monoaminooxidază (IMAO)

IMAO neselectivi ireversibili

Venlafaxina nu trebuie utilizată în asociere cu IMAO ireversibili neselectivi.

Tratamentul cu venlafaxină nu trebuie inițiat la 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 (moclobemidă)

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

IMAO neselectiv reversibil (linezolid)

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

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

Sindromul serotoninergic

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

În cazul în care situația clinică impune asocierea terapeutică a venlafaxinei cu un ISRS, un INRS sau un agonist al receptorilor serotoninergici (triptan), se recomandă 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 (cum sunt suplimentele de triptofan) (vezi pct. 4.4).

Medicamentele cu acțiune la nivelul SNC

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

Etanol

S-a dovedit că venlafaxina nu crește gradul de afectare psihică și motorie cauzată de etanol. Cu toate acestea, la fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu acțiune la nivelul 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 metabolizatori rapizi (MR) sau lenți (ML) pe calea CYP2D6 a indicat o valoare mai mare a ASC pentru venlafaxină (70% și 21% la pacienții CYP2D6 ML și, respectiv, MR) și O-desmetilvenlafaxină (33% și 23% la pacienții CYP2D6 ML și, respectiv, MR) 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 concentrațiile de venlafaxină și O-desmetilvenlafaxină. Prin urmare, se recomandă precauție dacă pacientul este tratat în mod concomitent cu un inhibitor de CYP3A4 și venlafaxină.

Efectul venlafaxinei asupra altor medicamente

Litiu

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

Diazepam

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

Imipramină

Venlafaxina nu a afectat parametrii farmacocinetici ai imipraminei și ai 2-OH-imipraminei. În cazul administrării unei doze zilnice de venlafaxină 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. Imipramina nu a afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai O-desmetilvenlafaxinei. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Este necesară precauție în cazul administrării concomitente a venlafaxinei și imipraminei.

Haloperidol

Un studiu farmacocinetic cu haloperidol a indicat o scădere cu 42% a clearance-ului oral total, o creștere cu 70% a ASC și o creștere a C_{max} cu 88%, dar nici o modificare a timpului de înjumătățire pentru haloperidol. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții tratați concomitent cu haloperidol și venlafaxină. 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 părții active totale (risperidonă plus 9-hidroxirisperidonă). 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 plasmatice ale metoprololului cu aproximativ 30-40% fără să afecteze concentrațiile plasmatice ale metabolitului său activ, α -hidroximetoprolol. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări la pacienții hipertensivi. Metoprololul nu a afectat parametrii farmacocinetici ai venlafaxinei și ai metabolitului său activ, O-desmetilvenlafaxina. Este necesară precauție în cazul administrării concomitente a venlafaxinei și metoprololului.

Indinavir

Un studiu farmacocinetic cu indinavir a indicat o scădere cu 28% a ASC și o scădere cu 36% a C_{max} 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

Nu există date adecvate privind utilizarea venlafaxinei la femeile gravide.

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

La fel ca în cazul altor inhibitori ai recaptării serotoninei (ISRS/INRS), pot apărea simptome de întrerupere la nou-născut în cazul în care venlafaxina este utilizată la naștere sau până cu puțin timp înainte de naștere. Unii nou-născuți care au fost expuși la venlafaxină 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 ISRS/INRS 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-desmetilvenlafaxina 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 Efexor depot trebuie luată considerând beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului cu Efexor depot pentru femeie.

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

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

4.8 Reacții adverse

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

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

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\geq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Hematologic/ Limfatic			Echimoze, hemoragie gastrointestinală		Sângerări ale mucoaselor, prelungirea timpului de sângerare, trombocitopenie , discrazie sanguină (incluzând agranulocitoză, anemie aplastică, neutropenie și pancitopenie)
Metabolic/ nutrițional		Creșterea colesterolului seric, scădere în greutate	Creștere în greutate		Valori anormale ale testelor funcției hepatice, hiponatremie, hepatită, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), creșterea prolactinei
Nervos	Xerostomie (10,0%), cefalee (30,3%)*	Vise anormale, scăderea libidoului, amețeală, creșterea tonusului muscular (hipertonie), insomnie, nervozitate, parestezie, sedare, tremor, confuzie, depersonalizare	Apatie, halucinații, mioclonii, agitație, tulburări de coordonare și echilibru	Acatisie / agitație psihomotorie , convulsii, reacții de tip maniacal	Sindrom neuroleptic malign (SNM), sindrom serotoninergic, delir, reacții extrapiramidale (incluzând distonie și diskinezie), diskinezie tardivă, ideatie suicidară și comportament suicidar**

Aparate și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Organe senzoriale speciale		Anomalie de acomodare, midriază, tulburări vizuale	Alterarea senzației gustative, tinitus		Glaucom cu unghi închis
Cardiovascular		Hipertensiune arterială, vasodilatație (de cele mai multe ori bufeuri /hiperemie facială tranzitorie), palpitații	Hipotensiune arterială posturală, sincopă, tahicardie		Hipotensiune arterială, prelungirea intervalului QT, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară (inclusiv torsada vârfurilor)
Respirator		Căscat			Eozinofilie pulmonară
Digestiv	Greață (20,0%)	Scăderea apetitului alimentar (anorexie), constipație, vărsături	Bruxism, diaree		Pancreatită
Tegumente	Transpirații (inclusiv transpirații nocturne) [12,2%]		Erupții cutanate tranzitorii, alopecie		Eritem polimorf, necroză toxică epidermică, sindrom Stevens-Johnson, prurit, urticarie
Musculoscheletic					Rabdomioliză

Aparate și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
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 suicidară și de comportament suicidar în cursul tratamentului cu venlafaxină sau la scurt timp 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 întrerupere. 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-limitată; 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 și adolescenți

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 alimentar, pierderea în greutate, creșterea tensiunii arteriale și creșterea colesterolului seric (vezi pct. 4.4).

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

La pacienți copii și adolescenți 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 asocierii cu alcool și/sau alte medicamente. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul supradozajului includ tahicardie, modificări ale nivelului de conștiență (mergând de la somnolență la comă), midriază, convulsii și vărsături. Au fost raportate și alte reacții adverse care au inclus modificări electrocardiografice (de exemplu, prelungirea intervalului QT, bloc de ramură, prelungirea complexului QRS), tahicardie ventriculară, bradicardie, hipotensiune arterială, 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 ISRS, dar mai mic decât cel observat în cazul antidepresivelor triciclice. Studiile epidemiologice au arătat că pacienții tratați cu venlafaxină prezintă un număr mai mare de factori de risc suicidar decât pacienții tratați cu ISRS. Nu este clară măsura în care constatarea unui risc crescut de evoluție letală poate fi atribuită toxicității generate de supradozajul cu venlafaxină, sau, dimpotrivă, unora din caracteristicile pacienților tratați cu venlafaxină. Prescripția de venlafaxină trebuie să se facă cu 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 pacienți simptomatici. Administrarea de cărbune activat poate, de asemenea, să limiteze absorbția substanței active. Diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și transfuzia de schimb au o probabilitate mică de a aduce beneficii. Nu sunt cunoscute antidoturi specifice pentru venlafaxină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive, codul ATC: N06A X16.

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 ai recaptării serotoninei și noradrenalinei. De asemenea, venlafaxina este un slab inhibitor al captării dopaminei. Venlafaxina și metabolitul său activ reduc responsivitatea β -adrenergică atât după administrarea în regim acut (în doză unică) cât și cronic. Venlafaxina și ODV sunt similare în mare măsură din punct de vedere al acțiunii globale asupra recaptării neurotransmițătorilor și legării la nivelul receptorilor.

In vitro, venlafaxina nu are practic nicio afinitate față de receptorii muscarinici, colinergici, H_1 -histaminergici sau α_1 -adrenergici la nivelul creierului de șobolan. Activitatea farmacologică asupra acestor receptori poate fi asociată cu diferite reacții adverse observate în cazul altor medicamente antidepresive, cum sunt reacțiile adverse de tip anticolinergic, sedativ sau cardiovascular.

Venlafaxina nu are activitate de inhibare a monoaminooxidazei (MAO).

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

Episoade depresive majore

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

Eficacitatea tratamentului episoadelor depresive majore cu venlafaxină cu eliberare prelungită a fost demonstrată în cadrul a două studii controlate cu placebo, pe termen scurt, cu durate cuprinse între 8 și 12 săptămâni, care au folosit doze de cuprinse între 75 și 225 mg pe zi.

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienți adulți în ambulatoriu care au răspuns la tratamentul administrat într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, asupra venlafaxinei cu eliberare prelungită (75, 150 sau 225 mg) au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu aceeași doză de venlafaxină cu eliberare prelungită sau cu placebo, timp de cel mult 26 de săptămâni, fiind observați pentru depistarea 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 cu placebo, la pacienți adulți în 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 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 celui alt 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

Venlafaxina este metabolizată în proporție mare, în principal la metabolitul său activ, O-demetilvenlafaxina (ODV). Valoarea medie $\pm$ DS a timpilor de înjumătățire plasmatică pentru venlafaxină și ODV sunt de 5 ± 2 ore, respectiv, 11 ± 2 ore. Concentrațiile constante de venlafaxină și ODV sunt atinse în decurs de 3 zile de tratament cu doze orale repetate. Venlafaxina și ODV prezintă o evoluție liniară a parametrilor farmacocinetici în intervalul cuprins între 75 mg și 450 mg pe zi.

Absorbție

După administrarea unei doze orale unice de venlafaxină cu eliberare imediată este absorbită cel puțin 92% din doza de venlafaxină. Biodisponibilitatea absolută este de 40% până la 45%, datorită metabolizării presistemice. După administrarea venlafaxinei cu eliberare imediată, concentrației plasmatice maxime ale venlafaxinei și ODV se ating după 2 ore, respectiv, 3 ore. După administrarea capsulelor de venlafaxină cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatice maxime ale venlafaxinei și ODV sunt atinse după 5,5 ore, respectiv, 9 ore. Dacă sunt administrate doze zilnice egale de venlafaxină fie sub formă de comprimate cu eliberare imediată, fie de capsule cu eliberare prelungită, capsulele cu eliberare prelungită determină o viteză a absorbției mai lentă, dar același grad de absorbție, comparativ cu forma de comprimate cu eliberare imediată. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea venlafaxinei și a ODV.

Distribuție

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

Metabolizare

Venlafaxina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxina este biotransformată de către CYP2D6 la metabolitul său activ major, ODV. Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că venlafaxina 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 un 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 venlafaxină este regăsită în urină în următoarele 48 de ore sub formă de venlafaxină nemodificată (5%), ODV neconjugat (29%), ODV conjugat (26%), sau alți metaboliți minori inactivi (27%). Valorile medii $\pm$ DS ale clearance-ului plasmatic la starea de echilibru pentru venlafaxină și ODV sunt de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg și, respectiv, de $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstă și sex

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

Metabolizatori rapizi/lenți pe calea CYP2D6

Concentrațiile plasmatice de venlafaxină sunt mai mari la metabolizatorii lenți pe calea CYP2D6 decât la cei care metabolizează rapid pe această cale. Deoarece expunerea totală (ASC) pentru venlafaxină și ODV este similară la metabolizatorii lenți pe calea CYP2D6 și la cei rapizi pe calea acestei izoenzime, nu este nevoie de o diferențiere a dozajului la venlafaxină 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 plasmatică pentru venlafaxină și ODV s-au prelungit comparativ cu subiecții normali. Clearance-ul oral s-a redus atât pentru venlafaxină cât și pentru ODV. A fost observat un grad mare de variabilitate interindividuală. Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții dializați, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru venlafaxină 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 plasmatică 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 venlafaxină efectuate la șobolani și șoareci nu au indicat nici o dovadă de carcinogeneză. Venlafaxina nu s-a dovedit mutagenă într-o gamă largă de teste *in vitro* și *in vivo*.

Studiile la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au indicat în cazul șobolanilor o scădere a greutateii corporale a puilor, o creștere a numărului de nou-născuți morți și o creștere a deceselor puilor în cursul primelor 5 zile de alăptare. Nu se cunoaște cauza acestor decese. Aceste efecte au apărut la doza de 30 mg/kg și zi, care este de 4 ori mai mare decât doza zilnică la om, de 375 mg de venlafaxină (calculată în mg/kg). Doza maximă la care nu au apărut aceste efecte 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 masculi 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 venlafaxină la om, de 375 mg pe zi. Relevanța acestei constatări pentru om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

{ZZ/LL/AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE/FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare prelungită

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE/FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 75 mg capsule cu eliberare prelungită

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare prelungită

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE/FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule cu eliberare prelungită

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare prelungită

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită.

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 75 mg capsule cu eliberare prelungită.

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Denumire}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efexor depot și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule cu eliberare prelungită.

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Denumire}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Efexor depot și denumirile asociate (Vezi Anexa I) 37,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Efexor depot și denumirile asociate (Vezi Anexa I) 75 mg capsule cu eliberare prelungită
Efexor depot și denumirile asociate (Vezi Anexa I) 150 mg capsule cu eliberare prelungită

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Venlafaxină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Efexor depot și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Efexor depot
3. Cum să luați Efexor depot
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Efexor depot
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE EFEXOR DEPOT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Efexor depot este un antidepresiv care face parte dintr-un grup de medicamente denumite inhibitori de ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (INRS). Acest grup de medicamente este utilizat pentru a trata depresia și alte probleme, cum sunt tulburările anxioase. Se consideră că persoanele care suferă de depresie și/sau anxietate au niveluri mai mici de serotonină și noradrenalină (norepinefrină) în creier. Modul de acțiune al antidepresivelor nu este pe deplin înțeles, dar ele pot fi benefice prin creșterea nivelurilor de serotonină și noradrenalină din creier.

Efexor depot este un tratament destinat adulților cu depresie. Efexor depot este totodată și un tratament destinat adulților cu următoarele tulburări de anxietate: tulburare anxioasă generalizată, tulburare anxioasă socială (teamă față de situațiile sociale sau evitarea acestora) și tulburare de panică (atacuri de panică). Tratamentul corespunzător al depresiei sau al tulburărilor de anxietate este important pentru a vă ajuta să vă simțiți mai bine. Dacă acestea nu sunt tratate, starea dumneavoastră ar putea persista, devenind mai gravă și mai greu de tratat.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI EFEXOR DEPOT

Nu luați Efexor depot

- Dacă sunteți alergic la venlafaxină sau la oricare dintre celelalte componente ale Efexor depot.
- Dacă luați sau ați luat de asemenea, în ultimele 14 zile, oricare din medicamentele denumite inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) ireversibili, care sunt utilizate pentru tratamentul depresiei sau bolii Parkinson. Luarea IMAO ireversibili concomitent cu alte medicamente,

inclusiv Efexor depot, poate cauza reacții adverse grave sau chiar care pot pune viața în pericol. De asemenea, trebuie să așteptați cel puțin 7 zile după ce încetați să mai luați Efexor depot înainte de a lua orice IMAO (vezi și pct. „Sindromul serotoninergic” și „Utilizarea altor medicamente”).

Aveți grijă deosebită când utilizați Efexor depot

- Dacă utilizați alte medicamente care, luate concomitent cu Efexor depot, pot crește riscul de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. „Utilizarea altor medicamente”)
- Dacă aveți probleme oculare, cum sunt unele tipuri de glaucom (presiune crescută în interiorul ochiului).
- Dacă ați avut hipertensiune arterială.
- Dacă ați avut probleme cu inima.
- Dacă ați avut convulsii (accese convulsive).
- Dacă ați avut niveluri prea mici de sodiu în sânge (hiponatremie).
- Dacă aveți tendința de a face vânătăi sau de a sângera cu ușurință (istoric de tulburări de sângerare) sau dacă luați alte medicamente care pot crește riscul de sângerare.
- Dacă nivelurile colesterolului dumneavoastră cresc.
- Dacă ați avut în trecut manie sau tulburare bipolară (stare de supraexcitare sau euforie) sau dacă cineva din familia dumneavoastră a avut asemenea probleme.
- Dacă ați avut un comportament agresiv.

Efexor depot poate cauza o senzație de neliniște sau incapacitatea de a rămâne așezat sau nemișcat. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se întâmplă acest lucru.

Dacă oricare din cele de mai sus vi se aplică, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Efexor depot.

Gânduri de sinucidere și înrăutățirea depresiei sau a tulburării anxioase

Dacă suferiți de depresie și/sau tulburare anxioasă, puteți avea uneori gânduri de a vă face rău singur sau a vă lua viața. Acestea pot deveni mai frecvente atunci când începeți să luați antidepresive, întrucât aceste medicamente au nevoie de un anumit timp pentru a intra în acțiune, de obicei două săptămâni, dar uneori mai mult.

Aveți o probabilitate mai mare de a avea asemenea gânduri:

- Dacă ați avut gânduri de a vă face rău singur sau a vă lua viața.
- Dacă sunteți un adult tânăr. Informațiile obținute din studiile clinice au indicat un risc crescut de comportament suicidar la adulții tineri (cu vârste mai mici de 25 de ani) cu probleme psihice, care au fost tratați cu un antidepresiv.

Dacă, în orice moment, aveți gânduri de a vă face rău singur sau a vă lua viața, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital.

S-ar putea să vă fie de ajutor să spuneți unui prieten apropiat sau unei rude că sunteți deprimat sau că suferiți de o tulburare anxioasă și să le cereți să citească acest prospect. Puteți să le cereți să vă spună dacă cred că depresia sau anxietatea dumneavoastră se înrăutățește sau dacă sunt îngrijorați de schimbările apărute în comportamentul dumneavoastră.

Gură uscată

Au fost înregistrate cazuri de gură uscată la 10% dintre pacienții tratați cu venlafaxină. Aceasta poate crește riscul apariției cariilor. Prin urmare, trebuie să acordați o importanță deosebită igienei dentare.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani

În mod normal, Efexor nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani. De asemenea, trebuie să știți că pacienții cu vârste sub 18 ani prezintă un risc crescut de reacții adverse, cum sunt tentativele de sinucidere, gândurile de sinucidere și comportamentul ostil (în principal agresivitate, comportament opozițional și mânie) atunci când iau medicamente din această clasă. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea prescrie Efexor la pacienți cu vârste sub 18 ani dacă decide că este în interesul acestora. Dacă medicul dumneavoastră a prescris Efexor la un pacient cu vârsta sub 18 ani și vreți să discutați acest lucru, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă oricare din simptomele prezentate mai sus apar sau se agravează la pacienți cu vârste sub 18 ani care iau Efexor. De asemenea, în acest grup de vârstă nu au fost încă demonstrate efectele de siguranță pe termen lung ale Efexor privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicul dumneavoastră este cel care va decide dacă puteți lua Efexor depot împreună cu alte medicamente.

Nu începeți și nu încetați să luați alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, preparate naturale sau din plante, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

- Inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO: Vezi pct. „Înainte să luați Efexor depot”)
- Sindromul serotoninergic:
Sindromul serotoninergic, o problemă care poate pune în pericol viața (vezi punctul „Reacții adverse posibile”), poate apărea în cursul tratamentului cu venlafaxină, în special dacă aceasta este luată cu alte medicamente. Exemple de asemenea medicamente includ:
 - Triptani (utilizați pentru migrenă)
 - Medicamente pentru tratarea depresiei, de exemplu INRS, ISRS, triciclice sau medicamente care conțin litiu
 - Medicamente care conțin linezolid, un antibiotic (utilizat pentru tratarea infecțiilor)
 - Medicamente care conțin moclobemidă, un IMAO reversibil (utilizat pentru tratarea depresiei)
 - Medicamente care conțin sibutramină (utilizată pentru scăderea în greutate)
 - Medicamente care conțin tramadol (un medicament împotriva durerii)
 - Produse care conțin sunătoare (numită și *Hypericum perforatum*, un preparat din plante utilizat în tratamentul depresiilor ușoare)
 - Produse care conțin triptofan (utilizate pentru tratarea problemelor cu somnul și a depresiei)

Semnele și simptomele sindromului serotoninergic pot include o combinație a următoarelor: neliniște, halucinații, pierderea coordonării, accelerarea bătăilor inimii, creșterea temperaturii corporale, modificări rapide ale tensiunii arteriale, exagerarea reflexelor, diaree, comă, greață, vărsături. Dacă credeți că suferiți de sindrom serotoninergic solicitați imediat asistență medicală.

De asemenea, medicamentele de mai jos pot interacționa cu Efexor depot și trebuie utilizate cu precauție. În mod deosebit, este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați medicamente care conțin:

- Ketoconazol (un medicament antifungic)
- Haloperidol sau risperidonă (pentru tratarea problemelor de ordin psihiatric)
- Metoprolol (un betablocant destinat tratamentului hipertensiunii arteriale și problemelor de inimă)

Utilizarea Efexor depot cu alimente și băuturi

Efexor depot trebuie luat cu alimente (vezi pct. 3 „CUM SĂ LUAȚI EFEXOR DEPOT”).

Trebuie să evitați consumul de alcool pe perioada cât luați Efexor depot.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Trebuie să folosiți Efexor depot numai după ce discutați cu medicul dumneavoastră beneficiile potențiale și potențialele riscuri pentru copilul dumneavoastră nenăscut.

Dacă luați Efexor depot în timp ce sunteți gravidă, spuneți moașei și/sau medicului, deoarece este posibil ca copilul dumneavoastră să aibă unele simptome la naștere. Aceste simptome apar de obicei în primele 24 de ore de la naștere. Ele includ hrănirea necorespunzătoare și probleme respiratorii. Dacă copilul dumneavoastră are aceste simptome la naștere și acest lucru vă îngrijorează, contactați-l pe medicul dumneavoastră și/sau moașa, care vă vor putea sfătui.

Efexor depot trece în laptele matern. Există riscul apariției unor efecte asupra copilului. Prin urmare, trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră iar acesta va decide dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau tratamentul cu Efexor depot.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât după ce deveniți conștient de modul în care vă afectează Efexor depot.

3. CUM SĂ LUAȚI EFEXOR DEPOT

Utilizați întotdeauna Efexor depot exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală inițială recomandată pentru tratamentul depresiei, tulburării anxioase generalizate și a tulburării anxioase sociale este de 75 mg pe zi. Doza poate fi crescută treptat de către medicul dumneavoastră, după necesități, până la o doză maximă de 375 mg pe zi pentru depresie. Dacă urmați tratament pentru tulburare de panică, medicul dumneavoastră va începe cu o doză mai mică (37,5 mg), apoi va crește doza treptat. Doza maximă pentru tulburarea anxioasă generalizată, tulburarea anxioasă socială și tulburarea de panică este de 225 mg pe zi.

Luați Efexor depot aproximativ la aceeași oră a zilei, fie dimineața, fie seara. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu lichid, și nu trebuie deschise, zdrobite, mestecate sau dizolvate.

Efexor depot trebuie luat împreună cu alimente.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece este posibil să aveți nevoie de o doză diferită de Efexor depot.

Nu încetați să luați Efexor depot fără să discutați cu medicul dumneavoastră (vezi pct. „Dacă încetați să luați Efexor depot”).

Dacă luați mai mult decât trebuie din Efexor depot

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați luat o cantitate de Efexor depot mai mare decât cea prescrisă de medicul dumneavoastră.

Simptomele unui posibil supradozaj pot include bătăi rapide ale inimii, modificări ale stării de alertă (mergând de la somnolență la comă), vedere încețoșată, convulsii sau crize convulsive și vărsături.

Dacă uitați să luați Efexor depot

În cazul în care ați uitat o doză, luați-o de îndată ce vă aduceți aminte. Dacă, însă, este timpul să luați următoarea doză, nu mai luați doza uitată și luați numai o singură doză, ca de obicei. Nu luați o cantitate zilnică de Efexor depot mai mare decât cea care v-a fost prescrisă pentru o zi.

Dacă încetați să luați Efexor depot

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați tratamentul și nu reduceți doza fără a fi sfătuit în acest sens de către medicul dumneavoastră. Atunci când medicul dumneavoastră va considera că nu mai aveți nevoie de tratamentul cu Efexor depot, vă va cere să reduceți treptat doza până la oprirea completă a tratamentului. Se știe că la oprirea tratamentului cu Efexor depot apar reacții adverse, în special atunci când tratamentul cu Efexor depot este oprit brusc sau doza este redusă prea rapid. Unii pacienți pot avea simptome cum sunt oboseală, vertij, amețală, dureri de cap, insomnie, coșmaruri, gură uscată, pierderea apetitului alimentar, greață, diaree, nervozitate, agitație, confuzie, zgomote în urechi, senzație de furnicături sau, rareori, de șoc electric, slăbiciune, transpirații, convulsii sau simptome de tip gripal.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la felul cum trebuie să opriți treptat tratamentul cu Efexor depot. Dacă aveți oricare din aceste simptome sau oricare alte simptome supărătoare, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Efexor depot poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Nu vă îngrijorați dacă observați mici granule sau bile albe în scaun după ce luați Efexor depot. În interiorul capsulelor Efexor depot se găsesc corpusculi sferici sau mici bile de culoare albă, care conțin componenta activă, venlafaxina. Acești corpusculi sferici sunt eliberați din capsulă în tractul gastro-intestinal. Pe măsură ce corpusculii sferici se deplasează de-a lungul tractului gastro-intestinal, venlafaxina este eliberată lent. Învelișul sferic rămâne nedizolvat și este eliminat prin scaun. Prin urmare, chiar dacă observați corpusculi sferici în scaun, doza dumneavoastră de venlafaxină a fost absorbită.

Reacții alergice

În cazul în care intervine vreunul din evenimentele de mai jos, nu mai luați Efexor depot. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital:

- Apăsare în piept, respirație șuierătoare, dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, amețală, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții grave pe piele, mâncărime sau urticarie (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care adeseori dau senzație de mâncărime)

Reacții adverse grave

Dacă observați semne ale oricăreia dintre următoarele reacții, ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență:

- Probleme cu inima, cum sunt bătaii de inimă rapide sau neregulate, creșterea tensiunii arteriale
- Probleme cu ochii, cum sunt vedere încețoșată, pupile dilatate
- Probleme cu nervii cum sunt amețală, furnicături, tulburări de mobilitate, convulsii sau crize convulsive.
- Probleme de ordin psihic cum sunt hiperactivitate și euforie
- Probleme date de oprirea tratamentului (vezi pct. „CUM SĂ LUAȚI EFEXOR DEPOT”, „Dacă încetați să luați Efexor depot”).

Lista completă a reacțiilor adverse

Frecvența (probabilitatea apariției) reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente	Afectează mai mult de 1 utilizator din 10
Frecvente	Afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
Mai puțin frecvente	Afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
Rare	Afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
Cu frecvență necunoscută	Frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile

- **Tulburări ale sângelui**

Mai puțin frecvente: vânătăi; scaune (fecale) negre de culoarea și consistența gudronului sau sânge în scaun, care pot fi un semn de sângerare internă

Cu frecvență necunoscută: reducerea numărului de plachete sanguine, ceea ce generează un risc crescut de apariție a vânătăilor și sângerărilor; tulburări sanguine care pot genera un risc crescut de infecție

- **Tulburări de metabolism/nutriție**

Frecvente: scădere în greutate, creșterea valorii colesterolului

Mai puțin frecvente: creștere în greutate

Cu frecvență necunoscută: modificări minore ale valorilor enzimelor hepatice în sânge; scăderea valorilor de sodiu în sânge; mâncărimi, îngălbenirea pielii sau ochilor, urină de culoare închisă sau simptome de tip gripal, toate acestea putând fi simptome ale inflamației ficatului (hepatită); stare de confuzie, acumulare excesivă de apă în organism (sindrom cunoscut și sub denumirea de SIADH); producție anormală de lapte

- **Tulburări ale sistemului nervos**

Foarte frecvente: gură uscată; dureri de cap

Frecvente: vise anormale; scăderea libidoului; amețală; creșterea tonusului muscular; insomnie; nervozitate; furnicături; sedare; tremor; confuzie; senzația de separare (sau detașare) de propria persoană și de realitate

Mai puțin frecvente: lipsa sentimentelor sau emoțiilor; halucinații; mișcări involuntare ale mușchilor; agitație; tulburări de coordonare și echilibru

Rare: o senzație de neliniște sau incapacitatea de a rămâne așezat sau nemișcat; convulsii sau crize convulsive; stare de supraexcitare sau de euforie

Cu frecvență necunoscută: temperatură mare asociată cu rigiditate musculară, confuzie sau agitație și transpirații, precum și mișcări spastice ale mușchilor, care nu pot fi controlate – toate acestea pot reprezenta simptomele unor stări grave cunoscute sub numele de sindrom neuroleptic malign; stare de euforie, somnolență, mișcări rapide susținute ale ochilor, stângăcie în mișcări, stare de neliniște, senzație de beție, transpirații sau rigiditate

musculară, care reprezintă simptomele sindromului serotoninergic; stare de dezorientare și confuzie, adesea însoțită de halucinații (delir); rigiditate, spasme și mișcări involuntare ale mușchilor; gânduri de a vă face rău singur sau a vă lua viața

- **Tulburări ale văzului și auzului**

Frecvente: vedere încețoșată

Mai puțin frecvente: alterarea simțului gustativ; zgomote în urechi (tinitus)

Cu frecvență necunoscută: dureri oculare severe și scăderea sau încețoșarea vederii

- **Tulburări cardiace și circulatorii**

Frecvente: creșterea tensiunii arteriale; înroșirea feței; palpitații

Mai puțin frecvente: senzație de amețală (în special atunci când vă ridicați prea repede în picioare), leșin, bătăi de inimă rapide

Cu frecvență necunoscută: scăderea tensiunii arteriale; bătăi de inimă anormale, rapide sau neregulate, care pot conduce la leșin

- **Tulburări de respirație**

Frecvente: căscat

Cu frecvență necunoscută: tuse, respirație șuierătoare, respirație dificilă și temperatură mare, care reprezintă simptome de inflamație a plămânilor, asociate cu o creștere a numărului celulelor albe în sânge (eozinofilie pulmonară)

- **Tulburări digestive**

Foarte frecvente: greață

Frecvente: scăderea apetitului alimentar; constipație; vărsături

Mai puțin frecvente: scrâșnirea dinților; diaree

Cu frecvență necunoscută: durere severă de abdomen sau de spate (care poate indica o problemă gravă a intestinului, ficatului sau pancreasului)

- **Afecțiuni ale pielii**

Foarte frecvente: transpirații (inclusiv transpirații nocturne)

Mai puțin frecvente: erupții trecătoare pe piele, cădere anormală a părului

Cu frecvență necunoscută: erupții pe piele care pot conduce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; mâncărimi; erupții ușoare pe piele

- **Tulburări ale mușchilor**

Cu frecvență necunoscută: durere, sensibilitate sau slăbiciune inexplicabile la nivelul mușchilor (rabdomioliză)

- **Tulburări ale sistemului urinar**

Frecvente: dificultăți la urinat; creșterea frecvenței de urinare

Mai puțin frecvente: incapacitatea de a urina

- **Tulburări de reproducere și sexuale**

Frecvente: anomalii de ejaculare/orgasm (la bărbați); lipsa orgasmului; disfuncție erectilă (impotență); tulburări menstruale cum sunt sângerări crescute sau creșterea iregularității sângerărilor

Mai puțin frecvente: anomalii ale orgasmului (la femei)

- **Tulburări generale**

Frecvente: slăbiciune (astenie); frisoane

Mai puțin frecvente: sensibilitate la lumina solară

Cu frecvență necunoscută: umflarea feței sau limbii, respirație grea sau dificilă, adeseori însoțite de erupții pe piele (aceasta poate fi o reacție alergică gravă)

Uneori, Efexor depot provoacă reacții adverse de care este posibil să nu fiți conștient, cum sunt creșteri ale tensiunii arteriale sau bătăi anormale ale inimii, modificări ușoare ale valorilor sanguine ale enzimelor hepatice, sodiului și colesterolului. Mai rar, Efexor depot poate reduce funcția plachetelor sanguine din sângele dumneavoastră, ceea ce conduce la o creștere a riscului de apariție a vânătăilor și sângerărilor. Prin urmare, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceți din când în când analize de sânge, în special dacă ați luat Efexor depot o perioadă îndelungată.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ EFEXOR DEPOT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Efexor depot după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

[A se completa la nivel național]

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Efexor depot

Substanța activă este venlafaxina.

[A se completa la nivel național]

Cum arată Efexor depot și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Capsule cu eliberare prelungită,

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln Efectin ER 75 mg - Kapseln Efectin ER 150 mg - Kapseln
Belgia, Luxemburg	Efexor-Exel 37,5

	Efexor-Exel 75 Efexor-Exel 150
Belgia	Venlax 37,5 mg Venlax 75 mg Venlax 150 mg
Bulgaria	Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Republica Cehă, România	Efectin ER 37,5 mg Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Cipru, Grecia, Estonia, Lituania, Portugalia	Efexor XR
Letonia	Efexor XR Efexor XR 75 Efexor XR 150
Danemarca, Finlanda, Islanda, Norvegia, Suedia	Efexor Depot
Franța	Effexor L.P. Venlafaxine Wyeth LP
Germania	Trevilor retard 37,5 mg Trevilor retard 75 mg Trevilor retard 150 mg
Irlanda, Malta, Marea Britanie	Efexor XL
Olanda	Efexor XR 37,5 Efexor XR 75 Efexor XR 150
Italia	Efexor Faxine
Polonia	Efectin ER 37,5 Efectin ER 75 Efectin ER 150
Republica Slovacia	Efectin ER 37,5 mg caps plg Efectin ER 75 mg caps plg Efectin ER 150 mg caps plg
Slovenia	Efectin ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Spania	Vandral Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada Vandral Retard 150 mg cápsulas de liberación prologada

*[Vă rugăm să rețineți că este posibil să nu fie disponibile toate produsele și concentrațiile menționate]

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]