

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VELAFAX XL, 75 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 84,85 mg chlorowodorku wenlafaksyny, co odpowiada 75 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Twarde kapsułki żelatynowe z żółtym wieczkiem i jasnym, przezroczystym denkiem, zawierające mikrodrażetki o barwie białej lub prawie białej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Zaburzenia depresyjne*

Velafax XL wskazany jest w:

- leczeniu wszystkich typów depresji, w tym zaburzeń depresyjnych z lękiem;
- zapobieganiu nawrotom depresji i występowania nowych stanów depresyjnych.

##### *Uogólnione zaburzenia lękowe*

Velafax XL jest również wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych, w tym długotrwałych zaburzeń lękowych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### **Dawkowanie**

Leczenia produktem Velafax XL nie należy rozpoczynać przed upływem 14 dni od zakończenia leczenia inhibitorem monoaminoooksydazy (MAOI).

Leczenie produktem Velafax XL należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty.

##### *Zaburzenia depresyjne*

Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca Velafax XL w leczeniu depresji wynosi 75 mg i podawana jest raz na dobę. Większość pacjentów reaguje na tę dawkę.

Działanie przeciwdepresyjne po podaniu dawki 75 mg występuje po 2 tygodniach leczenia. Jeżeli po badaniu i ocenie stanu pacjenta nie obserwuje się wyraźnej poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 150 mg raz na dobę.

Może pojawiać się zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych po zastosowaniu wyższych dawek i zwiększanie dawki należy zastosować tylko po ocenie stanu pacjenta po upływie 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Jeżeli konieczne jest zastosowanie większej dawki leku, np. u pacjentów z ciężką depresją lub hospitalizowanych, dawka dobową może być zwiększona do 225 mg podawanych raz na dobę. Dawkę należy następnie stopniowo zmniejszać do minimalnej skutecznej dawki, biorąc pod uwagę stan kliniczny i tolerancję leku przez pacjenta.

Aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania należy stosować ograniczoną liczbę tabletek (patrz punkt 4.4).

W celu zapobiegania nawrotom choroby lub zapobiegania pojawianiu się nowych epizodów depresyjnych podaje się zwykle lek w dawce terapeutycznej, stosowanej w leczeniu depresji. Należy regularnie kontrolować stan pacjenta, aby ocenić korzyści wynikające z długotrwałej terapii.

### ***Uogólnione zaburzenia lękowe***

Zalecana dawka w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych wynosi 75 mg, podawane raz na dobę. Pacjenci powinni pozostawać pod stałą opieką lekarza, a leczenie należy przerwać, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 8 tygodni.

### ***Specjalne grupy pacjentów***

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Należy jednak zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekaźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę a w przypadku, gdy wymagane jest zwiększenie dawki, pacjenci powinni pozostawać pod staranną obserwacją.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki zazwyczaj o 50%. Jednakże ze względu na zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności oraz rozważenie zmniejszenia dawki o ponad 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Pomimo, że zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. GFR) od 30 do 70 ml/min, to jednak zaleca się zachowanie ostrożności. W przypadku pacjentów wymagających hemodializ oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min), dawkę należy zmniejszyć o 50%. Ze względu na występującą u tych pacjentów zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

#### *Objawy odstawiennne obserwowane w trakcie przerywania terapii wenlafaksyną*

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerywania terapii wenlafaksyną zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawiennych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli jednak po zmniejszeniu dawki lub po przerywaniu leczenia wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

### ***Leczenie podtrzymujące***

Lekarz powinien okresowo oceniać skuteczność długotrwałej terapii produktem leczniczym Velafax XL u poszczególnych pacjentów.

Uważa się, że u pacjentów z ostrymi stanami depresyjnymi, konieczne jest kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy lub dłużej. Wykazano skuteczność wenlafaksyny w leczeniu długotrwałym (w zaburzeniach depresyjnych do 12 miesięcy).

W badaniach klinicznych wykazano, że wenlafaksyna jest skuteczna w zapobieganiu nawrotom lub występowaniu nowych stanów depresyjnych u pacjentów, którzy reagowali na leczenie tym lekiem podczas pierwszego epizodu.

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

Velafax XL należy podawać w trakcie posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Każdą kapsułkę należy połknąć w całości i popić płynem. Kapsułek nie należy dzielić, kruszyć, rozgryzać ani rozpuszczać.

Produkt leczniczy zawiera mikrodrażetki, które powoli uwalniają substancję czynną do przewodu pokarmowego. Nierozpuszczalna część tych mikrodrażetek jest wydalana i może być widoczna w kale.

### **Dzieci i młodzież**

*Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat*

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.
- Przyjmowanie wenlafaksyny należy przerwać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby.*

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia, a nawet później, pacjentów należy ściśle monitorować do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się Velafax XL, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

#### *Zespół serotoninowy*

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie, jak w przypadku innych leków serotonergicznymi, może rozwinąć się potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy lub reakcje podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS), zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznymi (w tym SSRI, SNRI i tryptanów) z lekami upośledzającymi metabolizm serotoniny takimi jak IMAO (błękit metylenowy) lub z lekami przeciwpsychotycznymi albo innymi antagonistami dopaminy (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczną (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), aberracje neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Zespół serotoninowy w najcięższej postaci może przypominać NMS, objawy obejmują hipertermię, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i innych czynników, które mogą mieć wpływ na układy neuroprzekazników serotonergicznymi i (lub) dopaminergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zalecana jest uważna obserwacja pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki.

Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

#### *Częstość akcji serca*

W trakcie leczenia może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie przyspieszenia akcji serca.

#### *Choroby serca oraz ryzyko arytmii*

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą wieńcową serca w wywiadzie. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

#### *Ciężenie krwi.*

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną

zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy opanować istniejące nadciśnienie. Ciśnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

#### *Drgawki*

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Pacjentów tych należy ściśle monitorować. W przypadku pojawienia się drgawek leczenie należy przerwać.

#### *Hiponatremia*

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia ww. przypadków jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

#### *Jaskra z wąskim kątem przesączania.*

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić rozszerzenie źrenic. Pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem) należy dokładnie obserwować.

#### *Nieprawidłowe krwawienia.*

Leki hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i inhibitory płytek.

#### *Cholesterol w surowicy krwi.*

Podczas kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo obserwowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku długotrwałej terapii należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy krwi.

#### *Jednoczesne podawanie z lekami zmniejszającymi masę ciała.*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności terapii wenlafaksyną w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała, w tym z fenterminą. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i leków zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana do stosowania w celu zmniejszania masy ciała ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z innymi lekami.

#### *Mania/hipomania.*

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju, przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.

#### *Zachowania agresywne.*

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszane przypadki wystąpiły podczas rozpoczęcia leczenia, zmiany dawki i przerwania leczenia.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.

### *Przerwanie leczenia.*

W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienne, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od różnych czynników, w tym od długości leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawiennych należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy. Zazwyczaj objawy te mają charakter łagodny do umiarkowanego, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienne zazwyczaj występują podczas kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj, objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.2).

### *Aktyzja/niepokój psychoruchowy*

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem aktyzji charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu powiązaną często z niezdolnością do siedzenia lub stania w miejscu. Stan ten najczęściej występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

### *Suchość w ustach*

Suchość w ustach jest zgłaszana przez 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

### *Cukrzyca*

W przypadku pacjentów z cukrzycą, leczenie SSRI lub wenlafaksyną może zmieniać kontrolę glikemii. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu Velafax XL nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy samobójcze. Ponadto brak długookresowych danych o bezpieczeństwie stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### **Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)**

#### *Nieodwracalne, nieselektywne IMAO*

Nie należy stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez okres co najmniej 14 dni od zakończenia podawania nieodwracalnych IMAO. Stosowanie IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (moklobemid)*

W związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego, jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi, selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid, jest przeciwwskazane. Po zakończeniu leczenia odwracalnym IMAO, przerwa przed rozpoczęciem stosowania wenlafaksyny może być krótsza niż 14 dni. Stosowanie odwracalnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

#### *Odwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (linezolid)*

Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.3).

Opisywano przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie po zakończeniu leczenia IMAO albo gdy leczenie IMAO rozpoczęto bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Działania niepożądane obejmowały drżenia mięśni, skurcze miokloniczne, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

### **Zespół serotoninowy**

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych leków działających serotonergicznie, także może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi wpływać na system neuroprzekaźników serotonergicznych [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), lit, sybutramina, tramadol lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)], z lekami osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO np. błąkiet metylenowy) lub z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu).

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptan) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### **Substancje wpływające na OUN**

Ryzyko stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN nie było systematycznie oceniane. Dlatego też, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami wpływającymi na OUN.

### **Etanol**

Wenlafaksyna nie nasila wywołanego przez etanol zaburzenia czynności umysłowych i motorycznych. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji działających na OUN, należy zalecić pacjentom aby unikali spożywania alkoholu w czasie stosowania wenlafaksyny.

### **Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny**

*Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)*

Badania farmakokinetyki ketokonazolu z ekstensywnymi (ang. EM) i słabymi metabolizerami (ang. PM) CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego też zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

### **Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych**

#### *Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450*

Badaniach *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina) i CYP2C9 (tolbutamid) lub CYP2C19 (diazepam) w warunkach *in vivo*.

#### *Lit*

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i litu może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego (patrz Zespół serotoninowy).

#### *Diazepam*

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamu oraz jego aktywnego metabolitu demetylodiazepamu. Wydaje się, że diazepam nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Nie wiadomo czy występują interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne z innymi benzodiazepinami.

#### *Imipramina*

Wenlafaksyna nie wpływa na farmakokinetykę imipraminy ani 2-hydroksyimipraminy. Odnotowano 2,5- do 4,5-krotne, zależne od dawki zwiększenie wartości AUC 2-hydroksydezypraminy podczas podawania wenlafaksyny w dawce od 75 do 150 mg na dobę. Imipramina nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i imipraminy.

#### *Haloperydol*

Badania farmakokinetyki z haloperydołem wykazały zmniejszenie o 42% całkowitego doustnego klirensu, zwiększenie wartości AUC o 70%, zwiększenie wartości  $C_{max}$  o 88%, ale brak zmiany okresu półtrwania dla haloperydolu. Należy wziąć to pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania haloperydolu i wenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

#### *Rysperydon*

Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale tylko nieznacznie wpływa na profil farmakokinetyczny całkowitej aktywnej frakcji (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

#### *Metoprolol*

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu krwi o około 30-40%, podczas gdy stężenie aktywnego metabolitu  $\alpha$ -hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny oraz jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

#### *Indynawir*



Badania farmakokinetyki indynawiru wykazały zmniejszenie wartości AUC o 28% oraz zmniejszenie wartości  $C_{max}$  o 36% dla indynawiru. Indynawir nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

#### ***Doustne środki antykoncepcyjne***

**Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki nieplanowanych ciąż u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne równocześnie z wenlafaksyną. Nie ma jasnych dowodów, że ciążę te były wynikiem interakcji środków antykoncepcyjnych z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badań na interakcję wenlafaksyny z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.**

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI), także stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem, może spowodować wystąpienie objawów odstawiennych u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania wspomaganego oddychania, karmienia przez zgłębnik lub długotrwałej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN - ang. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Jeżeli SSRI lub SNRI były stosowane pod koniec ciąży, u noworodków mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, nieustający płacz oraz trudności ze ssaniem lub spaniem. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami ekspozycji na wenlafaksynę. W większości przypadków powikłania te obserwuje się natychmiast lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

#### Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki płaczu, drażliwości oraz zaburzeń rytmu snu u niemowląt karmionych piersią. Po zaprzestaniu karmienia piersią zgłaszano również objawy odpowiadające objawom przerwania leczenia wenlafaksyną. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia wenlafaksyną, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia wenlafaksyną.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Każdy produkt leczniczy działający na procesy psychiczne może zaburzać proces oceny, myślenie oraz zdolności motoryczne. Dlatego pacjentów przyjmujących wenlafaksynę należy ostrzec o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/10) podczas badań klinicznych należały nudności, suchość w ustach, ból głowy i pocenie się (w tym poty nocne).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów/narządów i częstością występowania.

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość nieznana: małopłytkowość, zaburzenia krwi, w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia.

### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna

### *Zaburzenia endokrynologiczne*

Częstość nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH)

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często: zmniejszenie apetytu

Częstość nieznana: hiponatremia

### *Zaburzenia psychiczne*

Często: stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, zmniejszenie libido, nerwowość, bezsenność, koszmary senne

Niezbyt często: halucynacje, derealizacja, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (u kobiet), apatia, hipomania, bruksizm

Rzadko: mania

Częstość nieznana: myśli i zachowania samobójcze\*, majaczenie, agresja\*\*

### *Zaburzenia układu nerwowego*

Bardzo często: zawroty głowy, ból głowy \*\*\*

Często: senność, drżenie, parestezje, wzmożone napięcie mięśniowe

Niezbyt często: akatyzyja/niepokój psychoruchowy, omdlenia, mioklonie, zaburzenia koordynacji ruchów, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku

Rzadko: drgawki

Częstość nieznana: złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zespół serotoninowy, objawy pozapiramidowe, w tym dystonie i dyskinezy, późne dyskinezy

### *Zaburzenia oka*

Często: zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji

Częstość nieznana: jaskra z zamkniętym kątem przesączania

### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Często: szumy uszne

Częstość nieznana: zawroty głowy

### *Zaburzenia serca*

Często: kołatanie serca

Niezbyt często: tachykardia

Częstość nieznana: migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym *torsade de pointes*)

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Często:	nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (przeważnie uderzenia gorąca)
Niezbyt często:	hipotonia ortostatyczna
Częstość nieznana:	niedociśnienie, krwawienie (krwawienie z błony śluzowej)

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często:	ziewanie
Częstość nieznana:	eozynofilia płucna

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Bardzo często:	nudności, suchość w jamie ustnej
Często:	wymioty, biegunka, zaparcia
Niezbyt często:	krwotok z przewodu pokarmowego
Częstość nieznana:	zapalenie trzustki

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Częstość nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych
--------------------	--

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo często:	nadmierne pocenie się (w tym poty nocne)
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło, wybroczyny, wysypka, łysienie
Częstość nieznana:	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, świąd, pokrzywka

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Częstość nieznana:	rabdomioliza
--------------------	--------------

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Często:	objawy dysuryczne (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), częstomocz
Niezbyt często:	zatrzymanie moczu
Rzadko:	nietrzymanie moczu

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Często:	zaburzenia miesiączkowania związane ze zwiększonym krwawieniem lub nieregularnymi krwawieniami (np krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny), zaburzenia wytrysku, zaburzenia erekcji
---------	---

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często:	osłabienie, zmęczenie, dreszcze
---------	---------------------------------

#### *Badania diagnostyczne*

Często:	zwiększone stężenie cholesterolu we krwi
Niezbyt często:	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Częstość nieznana:	wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, wydłużony czas krwawienia, zwiększenie prolaktyny we krwi

*\* Przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania")*

*\*\* Patrz punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"*

*\*\*\* W zbiorczych badaniach klinicznych, częstość występowania bólu głowy dla wenlafaksyny i dla placebo były podobne.*

Przerwanie leczenia wenlafaksyną (szczególnie nagle) prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Często obserwowanymi objawami są: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parastezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność, intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia, ból głowy i objawy grypopodobne. Zazwyczaj objawy te są lekkie lub umiarkowane i ustępują samoistnie. Jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i przedłużać się. Dlatego podczas odstawiania wenlafaksyny zaleca się stopniowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie myśli samobójczych. Stwierdzano również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania.

U dzieci szczególnie występowały następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, objawy dyspeptyczne, wybroczyny, krwawienie z nosa i bóle mięśni.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardia, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), tachykardia komorowa, bradykardia, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne wskazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z ryzykiem zgonu większym w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni ryzykiem samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu stwierdzone zwiększenie ryzyka zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

#### Zalecane leczenie

Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe oraz monitorowanie rytmu serca i innych ważnych parametrów życiowych. Jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia, nie jest wskazane wywołanie wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane jeżeli zostanie przeprowadzone wkrótce po

przyjęciu produktu leczniczego lub u pacjentów z objawami klinicznymi przedawkowania. Zastosowanie węgla aktywnego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znane specyficzne antidotum dla wenlafaksyny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N 06 AX 16.

Wenlafaksyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o nowej budowie chemicznej, różnej od dotychczas stosowanych leków trójpierścieniowych, czteropierścieniowych i innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Wenlafaksyna jest mieszaniną racemiczną dwóch aktywnych enancjomerów.

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi polega prawdopodobnie na nasilaniu aktywności neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym.

W badaniach nieklinicznych wykazano, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna są związkami silnie hamującymi zwrotny wychwyt neuronalny serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna słabo hamuje także zwrotny wychwyt dopaminy. W badaniach na zwierzętach wykazano, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą osłabiać reaktywność receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w następstwie długotrwałego stosowania. Natomiast wenlafaksyna i jej metabolit zmniejszają reaktywność  $\beta$ -adrenergiczną zarówno na bodźce ostre (podanie pojedyncze), jak i długotrwałe (podanie wielokrotne). Wenlafaksyna i jej główny metabolit wydają się działać równie silnie na zwrotny wychwyt neuroprzekazników.

Wenlafaksyna faktycznie nie wykazuje *in vitro* powinowactwa do receptorów muskarynowych cholinergicznym, histaminowych  $H_1$  ani  $\alpha_1$ -adrenergicznych w mózgu szczura. Farmakologiczne działanie na te receptory wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych, charakterystycznych dla innych leków przeciwdepresyjnych, takich jak działanie cholinolityczne, uspokajające lub reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Wenlafaksyna nie ma aktywności hamującej monoaminooksydazę (MAO). W badaniach *in vitro* wykazano, że wenlafaksyna nie ma praktycznie powinowactwa do receptorów dla opioidów, benzodiazepin, fencyklidyny (PCP) oraz kwasu N-metylo-d-asparaginowego (NMDA). Nie wykazuje istotnej aktywności pobudzającej czynność ośrodkowego układu nerwowego u gryzoni. W badaniach dyskryminacyjnych u naczelnych nie wykazano ani znaczniejszej, ani zmniejszonej podatności na uzależnienie od wenlafaksyny.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku wchłania się, co najmniej 90% wenlafaksyny. Po podaniu produktu Velafax XL maksymalne stężenie w osoczu wenlafaksyny i ODV występuje odpowiednio po  $6,0 \pm 1,5$  i  $8,8 \pm 2,2$  godzinach. Współczynnik wchłaniania wenlafaksyny z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu jest wolniejszy niż jej współczynnik eliminacji. Dlatego rzeczywisty okres półtrwania ( $15 \pm 6$  godzin) odpowiada w istocie okresowi półtrwania w fazie wchłaniania, a nie rzeczywistemu okresowi półtrwania w fazie dystrybucji ( $5 \pm 2$  godziny), obserwowanemu po podaniu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej.

Po podaniu jednakowych dawek dobowych wenlafaksyny, zarówno w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, jak i kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, wartość AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla wenlafaksyny i ODV była podobna dla obu postaci leku, zmienność stężeń w osoczu była nieco mniejsza po podaniu kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. Dlatego wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się wolniej niż z tabletek

o natychmiastowym uwalnianiu, ale obserwuje się ten sam stopień wchłaniania substancji czynnej (tzn. AUC).

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, szczególnie pod wpływem CYP2D6, do głównego metabolitu - ODV. Wenlafaksyna jest także metabolizowana do N-demetylowenlafaksyny pod wpływem CYP3A3/4 oraz do innych metabolitów o mniejszym znaczeniu.

Wenlafaksyna i jej metabolity wydalone są głównie przez nerki. Około 87% dawki wykrywane jest w moczu w ciągu 48 godzin, w postaci niezmienionej wenlafaksyny, niesprężonej ODV, sprężonej ODV oraz innych, mniej znaczących metabolitów.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie wenlafaksyny z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu Velafax XL ani na późniejsze tworzenie się ODV.

Wiek i płeć nie wpływają w znaczący sposób na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny. Nie obserwowano kumulacji wenlafaksyny lub ODV po długotrwałym podawaniu leku zdrowym osobnikom.

Produkt wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu zawiera mikrodrażetki, które powoli uwalniają lek do przewodu pokarmowego. Nierozpuszczalna część tych mikrodrażetek jest wydalana i może być widoczna w kale.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie potwierdziły działania karcinogennego wenlafaksyny. W szeregu testach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano również działania mutagennego leku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza, ziarenka

Hydroksypropyloceluloza

Hypromeloza

Talk

Surelease E-7-7050

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Sodu laurylosiarczan

Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 28 kapsułek lub 30 kapsułek w blistrach.  
Butelki HDPE z nakrętką, zawierające 100 kapsułek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 12513

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.11.2006 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.02.2012 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**