

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlafaxine Vitama, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlafaxine Vitama, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlafaxine Vitama, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlafaxine Vitama, 225 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42,45 mg wenlafaksyny chlorowodorku, co odpowiada 37,5 mg wenlafaksyny.

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 84,90 mg wenlafaksyny chlorowodorku, co odpowiada 75 mg wenlafaksyny.

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 169,80 mg wenlafaksyny chlorowodorku, co odpowiada 150 mg wenlafaksyny.

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 254,70 mg wenlafaksyny chlorowodorku, co odpowiada 225 mg wenlafaksyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

150 mg: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,20 mg czerwieni Allura AC (E 129) oraz 0,40 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

225 mg: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,02 mg karmioizyny (E 122).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

37,5 mg: jasnoszare nieprzezroczyste/brzoskwiniowe nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki twarde w rozmiarze „3”, wypełnione powlekanymi minitabletkami, z nadrukowanymi, czerwonymi, promienistymi, okrężnymi paskami na korpusie oraz wieczku kapsułki.

75 mg: brzoskwiniowe nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki twarde w rozmiarze „1”, wypełnione powlekanymi minitabletkami, z nadrukowanymi, czerwonymi, promienistymi, okrężnymi paskami na korpusie oraz wieczku kapsułki.

150 mg: ciemnopomarańczowe nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki twarde w rozmiarze „0”, wypełnione powlekanymi minitabletkami, z nadrukowanymi, białymi, promienistymi, okrężnymi paskami na korpusie oraz wieczku kapsułki.

225 mg: różowe nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki twarde w rozmiarze „00”, wypełnione powlekanymi minitabletkami, z nadrukowanymi, niebieskimi, promienistymi, okrężnymi paskami na korpusie oraz wieczku kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.
Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.
Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.
Leczenie fobii społecznej.
Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. W przypadkach uzasadnionych klinicznie wynikających z ciężkości objawów, zwiększanie dawki może odbywać się w krótszych odstępach, ale nie krótszych niż 4 dni.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długoterminowa terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy od czasu osiągnięcia remisji.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Fobia społeczna

Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Brak dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.

Jednakże w przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Lęk napadowy

Zalecane dawkowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 37,5 mg na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Jednakże należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekąźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę i uważnie obserwować pacjenta, gdy wymagane jest zwiększenie dawki.

Dzieci i młodzież

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały określone.

Pacjenci 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 więcej niż 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Chociaż 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 odstawienia 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 odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli 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.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie kapsułek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu codziennie podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem. Nie wolno ich dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci otrzymujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, po dobraniu dawki równoważnej. Na przykład, pacjenci przyjmujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy na dobę, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie czy hipertermia.

Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.

Podawanie wenlafaksyny należy przerwać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko takie utrzymuje się do czasu wystąpienia istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjent powinien być ściśle monitorowany do momentu pojawienia się poprawy. Jak wskazuje ogólne doświadczenie kliniczne, ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których wenlafaksyna jest zalecana, mogą również być związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń samobójczych. Dodatkowo, stany te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt leczniczy Venlafaxine Vitama nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej obserwowano u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych leków serotoninergicznymi, może rozwinąć się potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy lub reakcje podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS), zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków 4 serotoninergicznymi (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). Najcięższą postacią zespołu serotoninowego może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwymi szybkimi wahaniami objawów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzekątnictwa serotoninergicznego i (lub) dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciężenie krwi

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagające natychmiastowego leczenia. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie dokładnych badań w celu wykrycia wysokiego ciśnienia krwi, a uprzednio występujące nadciśnienie powinno być kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną. Ciężenie 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 osób z zaburzeniami czynności serca.

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 w wywiadzie lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc, zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (TdP), częstokurczu komorowego oraz zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/TdP. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub wydłużenia odstępu QTc należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy wprowadzać ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie; pacjenci tacy powinni być uważnie obserwowani. Leczenie należy przerwać w każdym przypadku wystąpienia drgawek.

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.

Nietypowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Krwawienia związane ze stosowaniem SSRI i SNRI obejmowały przypadki od wybroczyn, krwiaków, krwawienia z nosa, po krwawienia do przewodu pokarmowego i krwawienia zagrażające życiu. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę ryzyko krwawienia może być zwiększone. 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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku terapii długoterminowej należy okresowo mierzyć stężenie cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie z lekami zmniejszającymi masę ciała

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą, nie zostało ustalone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i leków zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami.

Mania/hipomania

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju, którzy przyjmowali 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 dwubiegowymi 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 rozpoczynania leczenia, zmiany dawki i przerywania leczenia.

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

Przerwanie leczenia

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

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i tempa jej zmniejszania. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia 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 łagodny do umiarkowanego charakter, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerywania 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 przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 4.2).

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatyzji 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 jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie SSRI lub wenlafaksyną może wpływać na kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerywania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Interakcje lekowe w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów stosujących wenlafaksynę zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych moczu na obecność fencyklidyny (PCP) i amfetaminy. Wynika to z braku swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać nawet przez kilka dni po zaprzestaniu leczenia wenlafaksyną. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria mas, pozwolą odróżnić wenlafaksynę od fencyklidyny i amfetaminy.

Venlafaxine Vitama, 150 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera czerwień Allura AC (E 129) oraz żółcień pomarańczową FCF (E 110), które mogą powodować reakcje alergiczne.

Venlafaxine Vitama, 225 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera karmoizynę (E 122), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO

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 4.4).

Opisywano przypadki 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

Tak, jak w przypadku innych produktów działających serotoninergicznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, będący stanem zagrażającym życiu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi oddziaływać na system serotoninergicznym neuroprzekaźników [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), lit, sybutramina, tramadol lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), fentanyl i jego analogi, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna], z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błąkit metylenowy) lub 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 dawkowania. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje oddziaływujące na OUN

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

Etanol

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i/lub komorowych zaburzeń rytmu serca (np. TdP) jest większe podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Do klas leków, które mają znaczenie w tym względzie, należą:

- leki przeciwartmicyjne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. moksyflokscyna).

Powyższa lista nie jest wyczerpująca i należy unikać innych leków powodujących znaczące wydłużenie odstępu QT.

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.

Wpływ innych leków na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u pacjentów intensywnie (ang. EM) i słabo metabolizujących (ang. PM) przy udziale CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC dla 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 zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na inne leki

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 zależne od dawki zwiększenie o 2,5 do 4,5 razy 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 haloperydolem 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 oddziałuje 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 obu produktów leczniczych zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40%, podczas gdy stężenie aktywnego metabolitu α -hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani 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 ciąża 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

Nie ma odpowiednich danych na temat 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 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 odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania, co wymagało zastosowania wspomagania 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 wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN - ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka podczas 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 z ssaniem lub spaniem. Może to wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami ekspozycji na produkt. W większości przypadków powikłania te obserwuje się natychmiast lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna są wydzielane do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u niemowląt karmionych piersią obserwowano płaczliwość, drażliwość i nieprawidłowe wzorce snu. Po zaprzestaniu karmienia piersią zgłaszano również objawy zgodne z objawami po odstawieniu wenlafaksyny. 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 produktem Venlafaxine Vitama, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Venlafaxine Vitama.

Płodność

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obu płci poddano działaniu O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane (patrz punkt 5.3)

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 pacjenci przyjmujący wenlafaksynę powinni zostać ostrzeżeni o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				agranulocytoza*, niedokrwistość aplastyczna*, pancytopenia, neutropenia*	trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia endokrynologiczne				zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego*	zwiększone stężenie prolaktyny we krwi*	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu		hiponatremia*		
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	stan splątania, depersonalizacja, nietypowe sny, nerwowość, zmniejszenie libido, pobudzenie*, anorgazmia	mania, hipomania, halucynacje, derealizacja, zaburzenia orgazmu, bruksizm, apatia	majaczenie*		myśli samobójcze i zachowania samobójcze ^a , agresja
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy* ^c , senność	akatyzyza*, drżenie, parestezje, zaburzenia smaku	omdlenia, mioklonie, zaburzenia równowagi*, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, dyskineza*	złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)*, zespół serotoninowy*, drgawki, dystonia*	dyskineza późna	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, zaburzenia akomodacji w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic		jaskra z zamkniętym kątem przesączenia		
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne*				zawroty głowy
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca*		<i>Torsade de Pointes</i> *, częstoskurcz komorowy*, migotanie komór, wydłużenie odstępu QT w EKG*		
Zaburzenia naczyń		nadciśnienie, uderzenia gorąca	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność*, ziewanie		śródmiąższowa choroba płuc*, eozynofilia płucna*		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia	biegunka*, wymioty	krwawienie z przewodu pokarmowego	zapalenie trzustki*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych*	zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadmierne pocenie się (w tym poty)	wysypka, świąd*	pokrzywka*, łysienie*, wybroczyny, obrzęk	zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-		

	nocne)*		naczynio- ruchowy*, reakcje nadwrażliwości na światło	rozplywna naskórka*, rumień wielopostaciowy*		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		hipertonia		rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		słaby strumień mocz, zatrzymanie mocz, częstomocz*	nietrzymanie mocz*			
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		krwotok miesiączkowy*, krwotok maciczny*, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, astenia, dreszcze*			krwawienie z błon śluzowych*	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi			wydłużony czas krwawienia*	

* Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

^a Przypadki myśli samobójczych lub zachowań samobójczych zgłaszane w trakcie leczenia wenlafaksyną lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4.)

^b Patrz punkt 4.4

^c Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po wenlafaksynie była podobna jak po placebo

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, zawroty głowy, ból głowy i objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego, jeżeli leczenie nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe przerywanie leczenia, poprzez stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat), określony w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo, był ogólnie podobny do profilu tych działań występujących u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży zgłaszano, jako działanie niepożądane, myśli samobójcze. Stwierdzono również zwiększoną liczbę zgłoszeń występowania wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku epizodów dużej depresji, samookaleczania się. U dzieci i młodzieży w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa i ból 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 krajowego systemu zgłaszania do 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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: tachykardię, 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), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne pokazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu stwierdzenie zwiększonego ryzyka zgonu może być przypisane toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej dawce, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem tak, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Postępowanie po przedawkowaniu

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06A X16

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi związany jest z wzmocnieniem aktywności neuroprzebieżników w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania niekliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna (ODV), są

silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna również słabo hamuje wychwyt dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV są bardzo podobne pod względem ich ogólnego działania na zwrotny wychwyt neuroprzekaźnika i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna nie ma powinowactwa do receptorów muskarynowych cholinergicznych, H1-histaminergicznych czy α 1-adrenergicznych w mózgu szczurów *in vitro*. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwocholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie wykazuje aktywności hamującej monoaminooksydazę (MAO).

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że wenlafaksyna nie wykazuje powinowactwa do receptorów opioidowych ani benzodiazepinowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji wykazano w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, krótkoterminowych (trwających od 4 do 6 tygodni) badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (do 375 mg na dobę). Skuteczność wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych ustalono w dwóch kontrolowanych placebo, krótkoterminowych (trwających 8 lub 12 tygodni) badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (od 75 do 225 mg na dobę).

W jednym długoterminowym badaniu dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym otwartym badaniu zareagowali na leczenie wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg), zostali zrandomizowani i kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 26 tygodni w celu przeprowadzenia obserwacji nawrotów choroby.

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu występowania nawrotów epizodów depresyjnych przez okres 12 miesięcy potwierdzono w drugim długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą, u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, którzy zareagowali podczas ostatniego epizodu depresji na leczenie wenlafaksyną (od 100 do 200 mg na dobę, wg schematu dwa razy na dobę).

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. GAD) wykazano w dwóch 8-tygodniowych kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałych dawek (od 75 do 225 mg na dobę), w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem stałych dawek (od 75 do 225 mg na dobę) oraz w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5, 75 i 150 mg na dobę) u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych.

Mimo dowodów potwierdzających nadrzędność dawki 37,5 mg na dobę nad placebo, dawka ta nie była za każdym razem tak skuteczna, jak większe dawki.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej wykazano w czterech 12-tygodniowych, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę. Badanie trwające 6 miesięcy nie wykazało

większej skuteczności w grupie pacjentów stosującej dawki od 150 do 225 mg na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą dawkę 75 mg na dobę.

Lęk napadowy

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu lęku napadowego wykazano w dwóch 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z lękiem napadowym z agorafobią lub bez towarzyszącej agorafobii. Dawka początkowa w tym badaniu wynosiła 37,5 mg na dobę i była stosowana przez 7 dni. Następnie pacjenci otrzymywali stałe dawki w zakresie od 75 do 150 mg na dobę w jednym badaniu oraz od 75 do 225 mg na dobę w drugim.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i zapobieganie nawrotom zostało potwierdzone również w jednym długoterminowym badaniu z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo z grupą kontrolną u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie open-label. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie takich samych dawek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak na końcu fazy open-label (75, 150 lub 225 mg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ang. ODV). Średnie okresy półtrwania \pm odchylenie standardowe (ang. SD) wenlafaksyny i ODV wynoszą odpowiednio 5 ± 2 godz. i 11 ± 2 godz. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny w ciągu 3 dni doustnego, wielokrotnego podawania produktu. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 do 450 mg na dobę.

Wchłanianie

Przynajmniej 92% pojedynczej dawki doustnej wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita biodostępność wynosi 40 do 45% w zależności od metabolizmu ogólnoustrojowego. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują w ciągu, odpowiednio, 2 i 3 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują w ciągu, odpowiednio, 5,5 i 9 godzin. W przypadku podawania równoważnych dobowych dawek wenlafaksyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się wolniej, ale stopień wchłaniania jest taki sam, jak w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie wpływa na biodostępność wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV w zakresie stężeń terapeutycznych są w minimalnym stopniu wiązane przez białka osocza (odpowiednio 27% i 30%). Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym dla wenlafaksyny wynosi $4,4\pm 1,6$ l/kg.

Metabolizm

Wenlafaksyna podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do głównego aktywnego metabolitu ODV przy udziale CYP2D6. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do pobocznego mniej aktywnego metabolitu N-demetylowenlafaksyny przy udziale CYP3A4. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4.

Eliminacja

Wenlafaksyna i jej metabolity są wydalane głównie przez nerki. Około 87% dawki wenlafaksyny jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin zarówno w postaci niezmienionej (5%), w postaci niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%), jak i innych ubocznych nieaktywnych metabolitów (27%). Średni klirens \pm SD wenlafaksyny i ODV w stanie stacjonarnym w osoczu wynosi, odpowiednio, $1,3\pm 0,6$ l/h/kg i $0,4\pm 0,2$ l/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Wiek i płeć nie odgrywają istotnej roli w farmakokinetyce wenlafaksyny i ODV.

Osoby o intensywnym i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest wyższe u osób o powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6 niż w przypadku osób intensywnie metabolizujących. Całkowita wartość AUC dla wenlafaksyny i ODV jest podobna w obu grupach, w związku z tym w obu grupach stosuje się ten sam schemat leczenia wenlafaksyną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) i osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były wydłużone w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu doustnym zarówno klirens wenlafaksyny jak i ODV był zmniejszony. Zaobserwowano dużą zmienność osobniczą. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, podczas gdy okres półtrwania ODV w fazie eliminacji był wydłużony o około 142%, a klirens zmniejszony o około 56%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów wymagających hemodializy konieczna jest zmiana dawkowania (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wenlafaksyny na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów działania rakotwórczego wenlafaksyny. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie potwierdzono również działania mutagenego.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały u szczurów zmniejszenie masy potomstwa, zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna tych zgonów. Zdarzenia te wystąpiły podczas stosowania dawki 30 mg/kg/dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi (375 mg) (w przeliczeniu na mg/kg). Dawka, po której nie dochodziło do takich zdarzeń, wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obojga płci były poddane działaniu ODV. Działanie ODV było od 1 do 2 razy silniejsze niż działanie wenlafaksyny w dawce stosowanej u ludzi, 375 mg na dobę. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Minitabletka

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-90)

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Etyloceluloza (7 mPa s)

Kopowidon (K25-31)

Kapsułka

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Woda oczyszczona

37,5 mg	Żelaza tlenek czarny (E 172)	150 mg	Błękit brylantowy FCF (E 133)
	Żelaza tlenek czerwony (E 172)		Czerwień Allura AC (E 129)
	Żelaza tlenek żółty (E 172)		Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
75 mg	Żelaza tlenek czarny (E 172)	225 mg	Karmiozyna (E 122)
	Żelaza tlenek czerwony (E 172)		

Nadruk na kapsułce

37,5 mg, 75 mg	Szelak (E 904)	150 mg	Szelak (E 904)
	Glikol propylenowy (E 1520)		Glikol propylenowy (E 1520)
	Amonowy wodorotlenek stężony (E 527)	225 mg	Sodu wodorotlenek Powidon (E 1201)
	Żelaza tlenek czerwony (E 172)		Tytanu dwutlenek (E 171)
			Szelak (E 904)
			Glikol propylenowy (E 1520)
			Amonowy wodorotlenek stężony (E 527)
			Indygo karmin (E 132), lak

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

Wszystkie dawki

Blistry z PVC/ACLAR/Aluminium w tekturowym pudełku

Blistry z Aluminium/PVDC/PVC w tekturowym pudełku

225 mg

Blistry z Aluminium/PVC/folii aluminiowej i formowanej na zimno folii aluminiowej
(Aluminium/PVC/Aluminium/OPA)

Dostępne wielkości opakowań: 7, 14, 28, 56, 84 i 100

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.01.2020