

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oriven, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Oriven, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Oriven, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Oriven, 225 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułki 37,5 mg: Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 37,5 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci wenlafaksyny chlorowodoru.

Kapsułki 75 mg: Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 75 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci wenlafaksyny chlorowodoru.

Kapsułki 150 mg: Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 150 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci wenlafaksyny chlorowodoru.

Kapsułki 225 mg: Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 225 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci wenlafaksyny chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Żółcień pomarańczowa (E 110) 0,792 mg na kapsułkę o mocy 150 mg.

Czerwień Allura (E 129) 0,396 mg na kapsułkę o mocy 150 mg.

Karmiozyna (E 122) 0,021 mg na kapsułkę o mocy 225 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

37,5 mg: Jasnoszara i brzoskwiniowa nieprzezroczysta, o rozmiarze „3”, twarda żelatynowa kapsułka z szerokimi i cienkimi czerwonymi paskami wkoło obu części kapsułki. Kapsułka jest wypełniona 3 małymi powlekanymi tabletkami, które są białe lub białawe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

75 mg: Brzoskwiniowa nieprzezroczysta, o rozmiarze „1”, twarda żelatynowa kapsułka z szerokimi i cienkimi czerwonymi paskami wkoło obu części kapsułki. Kapsułka jest wypełniona 6 małymi powlekanymi tabletkami, które są białe lub białawe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

150 mg: Ciemnopomarańczowa nieprzezroczysta, o rozmiarze „0”, twarda żelatynowa kapsułka z szerokimi i cienkimi białymi paskami wkoło obu części kapsułki. Kapsułka jest wypełniona 12 małymi powlekanymi tabletkami, które są białe lub białawe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

225 mg: Różowa nieprzezroczysta, o rozmiarze „00”, twarda żelatynowa kapsułka z szerokimi i cienkimi niebieskimi paskami wkoło obu części kapsułki. Kapsułka jest wypełniona 18 małymi powlekanymi tabletkami, które są białe lub białawe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oriven jest wskazany w:

- leczeniu epizodów dużej depresji.
- zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji.
- leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego.
- leczeniu fobii społecznej.
- leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku, z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U 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 bieżącego epizodu.

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów, u których brak jest reakcji na leczenie po dawce początkowej 75 mg na dobę korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg na dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań 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 podawane raz na dobę. Nie wykazano, by stosowanie większych dawek przynosiło dodatkowe korzyści. Jednak u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dawkę początkową 75 mg na dobę można zwiększać dawkę maksymalnie do dawki 225 mg na dobę. Dawkę można zwiększać 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.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Zaleca się stosowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg raz na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. U pacjentów, u których brak reakcji na leczenie w dawce 75 mg na dobę korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg na dobę. Dawkę można zwiększać 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. Jednak należy 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 pacjenci powinni być uważnie obserwowani, 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 ponad 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. *Glomerular Filtration Rate*, 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 po przerwaniu terapii wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerwania terapii wenlafaksyną zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jednakże, okres i stopień zmniejszania dawki mogą zależeć od wielkości dawki, czasu trwania leczenia i indywidualnej reakcji pacjenta. U niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie leczenia w sposób bardziej stopniowy, przez okres kilku miesięcy lub dłużej. Jeżeli jednak, po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, 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 o przedłużonym uwalnianiu codziennie podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze. Kapsułki należy połykać w całości popijając płynem, nie należy ich dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, stosując najbardziej zbliżoną, równoważną dawkę dobową. Na przykład, wenlafaksynę w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy na dobę można zamienić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla 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 (ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*, IMAO) jest przeciwwskazane 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 punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedawkowanie

Pacjenta należy pouczyć, aby nie spożywał alkoholu, ze względu na jego wpływ na OUN, możliwość klinicznego nasilenia się zaburzeń psychicznych i możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji z wenlafaksyną, w tym depresyjnego wpływu na OUN (punkt 4.5). Przypadki przedawkowania wenlafaksyny, w tym ze skutkiem śmiertelnym, notowano głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.9).

Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji 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 przepisywana jest wenlafaksyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia 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 znaczny stopień skłonności samobójczej, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ściślejszej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych 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 leczenia 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.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować wenlafaksyny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (przede wszystkim agresję, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej niż u dzieci i młodzieży otrzymujących placebo. Jeżeli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjenta należy poddać ściślejszej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wpływu leczenia na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu stan, zwany zespołem serotoninowym, zwłaszcza w razie jednoczesnego stosowania innych substancji mogących wpływać na system neuroprzekądnictwa serotoninergicznego (w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor*, SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), opioidy [np. buprenorfina, fentanyl i jego pochodne, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadoni pentazocyna]) z substancjami zaburzającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO np. błąkiet metylenowy) z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 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). Najcięższa postać zespołu serotoninowego może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS), z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwą szybką fluktuacją objawów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzebieżnictwa serotonergicznego 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 wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciężnienie tętnicze krwi

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano 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 uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia. Ciężnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się pogorszyć w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

W trakcie leczenia może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie po zastosowaniu dużych dawek. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się nasilić w następstwie przyspieszenia akcji serca.

Choroby serca oraz ryzyko niemiaryowości

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, *Torsade de Pointes* (TdP), tachykardię komorową oraz zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i (lub) TdP. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca lub wydłużenia odstępu QT należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

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 razie pojawienia się drgawek leczenie należy przerwać.

Hiponatremia

W trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*, 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 oraz SNRI obejmowały następujący zakres począwszy od siniaków, krwinków, krwawień z nosa i wybroczyn do krwawień z przewodu pokarmowego i krwotoków zagrażających życiu. Leki z grupy SSRI/SNRI, w tym także

wenlafaksyna, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). Ryzyko krwawienia może być zwiększone u pacjentów przyjmujących wenlafaksynę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym pacjentów przyjmujących antykoagulanty 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 dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie z produktami zmniejszającymi masę ciała

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

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 dwubiegunowymi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.

Zachowania agresywne

U niektórych 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

Wiadomo, że ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych związane jest wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu leczenia i w niektórych przypadkach mogą mieć one długotrwały i ciężki przebieg. Podczas zmiany dawki wenlafaksyny, w tym w trakcie odstawiania leczenia, obserwowano przypadki występowania u pacjentów zachowań lub myśli samobójczych oraz agresji. Dlatego należy ściśle obserwować pacjentów podczas zmniejszania dawki lub odstawiania leczenia (patrz punkt 4.4 „Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby” oraz „Zachowania agresywne” powyżej). Po przerwaniu leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może być uzależnione od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. 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, zaburzenia widzenia i nadciśnienie tętnicze. 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 po przerwaniu leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj, objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak 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 odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 4.2). U niektórych pacjentów okres odstawiania leczenia może trwać kilka miesięcy lub dłużej.

Zaburzenia czynności seksualnych

Inhibitory wychwyty 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 przerwania stosowania SNRI.

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 jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to powodować zwiększenie ryzyka 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.

Interakcje w zakresie badań laboratoryjnych w związku ze stosowaniem leku

Zgłaszano fałszywie dodatnie wyniki testów immunologicznych przesiewowych moczu na obecność fencyklidyny (ang. *Phencyclidine*, PCP) i amfetaminy u pacjentów przyjmujących wenlafaksynę. Jest to spowodowane brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników badań można spodziewać się przez kilka dni po zaprzestaniu stosowania terapii wenlafaksyną. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa i (lub) spektrometria masowa różnicują wenlafaksynę z PCP i amfetaminą.

Substancje pomocnicze

Oriven, 150 mg w kapsułkach zawiera barwniki, żółcień pomarańczową (E 110) oraz czerwień Allura (E 129), które mogą powodować reakcje alergiczne.

Oriven, 225 mg w kapsułkach zawiera barwnik, karmiozynę (E 122), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne nieselektywne IMAO

Nie wolno stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych nieselektywnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez co najmniej 14 dni od zakończenia podawania nieodwracalnych nieselektywnych IMAO. Stosowanie nieodwracalnych nieselektywnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkty 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 punkty 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 serotoninergetycznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi oddziaływać na system serotoninergetycznych neuroprzebieżników (w tym tryptany, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], opioidy [np. buprenorfina, fentanyl i jego pochodne, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna]), z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO np. błękit metylenowy) lub prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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 po zwiększaniu dawki. 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 zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziaływującymi na OUN.

Etanol

Pacjenta należy pouczyć, aby nie spożywał alkoholu, ze względu na jego wpływ na OUN, możliwość klinicznego nasilenia się zaburzeń psychicznych i możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji z wenlafaksyną, w tym depresyjnego wpływu na OUN.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT i (lub) arytmii komorowych (np. TdP) jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT.

Należy unikać jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Do tej klasy należy włączyć:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna),
- niektóre leki makrolidowe (np. erytromycyna),
- niektóre leki przeciwhistaminowe,
- niektóre antybiotyki z grupy chinolonów (np. moksyflokscyna).

Powyższa lista nie jest listą zamkniętą, dlatego też należy unikać innych pojedynczych produktów leczniczych znanych ze znacznego zwiększenia odstępu QT.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

W badaniu farmakokinetycznym podanie ketokonazolu osobom o intensywnym (ang. *Extensive Metabolisers*, EM) i powolnym metabolizmie (ang. *Poor Metabolisers*, PM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, powodowało zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (odpowiednio o 70% i 21%

u EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (odpowiednio o 33% i 23% u EM i PM). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, worykonazolu, posakonazolu, ketokonazolu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Lit

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i litu może wywołać zespół serotoninowy (patrz Zespół serotoninowy).

Diazeepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamum ani jego aktywnego metabolitu demetylodiazepamum. 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 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 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.

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Badania *in vivo* wskazują, iż wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. *In vivo* wenlafaksyna nie wykazuje działania hamującego na CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C9 (tolbutamid) oraz CYP2C19 (diazepam).

Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki niezamierzonej ciąży u pacjentek stosujących doustną antykoncepcję podczas przyjmowania wenlafaksyny. Nie jest jasne czy przypadki tych ciąż były wynikiem interakcji lekowej z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badania interakcji dotyczącego hormonalnej antykoncepcji.

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 rozród (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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI), także stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem, może spowodować u noworodka objawy odstawienia. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające wspomagania oddychania, karmienia przez zgłębnik lub dłuższej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI podczas ciąży, zwłaszcza pod koniec ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn*, PPHN). Chociaż nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących związku między leczeniem SNRI a przewlekłym nadciśnieniem płucnym u noworodków, nie można wykluczyć ryzyka przy stosowaniu wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwytu 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. Objawy te mogą 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 przenikają do mleka ludzkiego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niemowląt karmionych piersią, u których wystąpiły: płaczliwość, drażliwość i nieprawidłowości związane z zaburzeniami snu. Objawy związane z odstawieniem stosowania leku wenlafaksyny były również zgłaszane po zaprzestaniu karmienia piersią. 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.

Płodność

Zaobserwowano zmniejszenie płodności w trakcie badania, w którym zarówno samce jak i samice szczurów były narażone na ekspozycje O-desmetylowenlafaksyny. Znaczenie tego zjawiska u ludzi nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Każdy psychoaktywny produkt leczniczy może zaburzać proces oceny, myślenie oraz zdolności motoryczne. Dlatego pacjenci przyjmujący wenlafaksynę powinni zostać ostrzeżeni o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układ/narząd, częstością występowania oraz zmniejszającym się stopniem ciężkości w każdej częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: bardzo często (>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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Układ | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|-------------------------------------|--|--|---|---|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | Agranulocytoza*, niedokrwistość aplastyczna*, pancytopenia*, neutropenia* | Trombocytopenia* | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | Reakcje anafilaktyczne* | | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | | Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)* | Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi* | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zmniejszenie apetytu | | Hiponatremia* | | |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsenność | Stan splątania*, depersonalizacja*, nietypowe sny, nerwowość, obniżone libido, pobudzenie*, brak orgazmu | Mania, hipomania, omamy, uczucie oderwania od rzeczywistości, zaburzenia orgazmu, bruksizm*, apatia | Majaczenie (delirium)* | | Myśli i zachowania samobójcze ^a , agresja ^b |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy* ^c , zawroty głowy, uspokojenie | Akatzja*, drżenie, parestezje, zaburzenia smaku | Omdlenia, skurcze miokloniczne mięśni, zaburzenia równowagi*, nieprawidłowa | Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)*, zespół serotoninowy*, drgawki, dystonia* | Dyskineza późna* | |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|---|
| | | | koordynacja*, dyskineza* | | | |
| Zaburzenia oka | | Zaburzenia widzenia, zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, | | Jaskra z zamkniętym kątem przesączania* | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Szum w uszach* | | | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | | Tachykardia, kołatanie serca* | | <i>Torsade de pointes</i> *, częstoskurcz komorowy*, migotanie komór, wydłużenie odstępu QT w EKG* | | Kardiomiopatia stresowa (kardiomiopatia takotsubo)* |
| Zaburzenia naczyniowe | | Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca) | Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze* | | | |
| 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 czynnościowych wątroby* | Zapalenie wątroby* | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne) | Wysypka, świąd* | Pokrzywka*, łysienie*, siniaki, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje nadwrażliwości na światło | Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka* | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej | | Hipertonia | | Rabdomioliza* | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Trudności z rozpoczęciem | Nietrzymanie moczu* | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| | | oddawania moczu lub przerywany strumień moczu, zatrzymanie moczu, częstomocz* | | | | |
| Zaburzenia układu rozdroczego i piersi | | Krwotok miesiączkowy*, krwotok maciczny*, zaburzenia erekcji zaburzenia ejakulacji, | | | | Krwotok poporodowy* ^d |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Zmęczenie, astenia, dreszcze* | | | Krwawienia z błon śluzowych* | |
| Badania diagnostyczne | | Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi | | | Wydłużony czas krwawienia* | |

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

^a W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych (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.

^d Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do 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 pochodzenia błędnikowego, ból głowy, objawy grypopodobne, zaburzenia widzenia i nadciśnienie tętnicze. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego przebieg i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia przez stopniowe zmniejszania dawki. Jednakże, u niektórych pacjentów obserwowano silną agresję oraz myśli samobójcze po zmniejszeniu dawki lub podczas odstawiania leczenia (patrz punkty 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 krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych u dzieci zgłaszano wystąpienie myśli samobójczych. Obserwowano również zwiększoną liczbę zgłoszeń dotyczących wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku epizodów dużej depresji, samookaleczenia się.

U dzieci w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa, 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, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny, w tym ze skutkiem śmiertelnym, 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) (patrz punkt 5.1), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego oraz zgon. Objawy ciężkiego zatrucia mogą wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu około 3 gramów wenlafaksyny.

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 można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną.

Zalecane leczenie

W razie ciężkiego zatrucia konieczne może być wdrożenie złożonego leczenia ratunkowego i monitorowania. W związku z tym w razie podejrzenia przedawkowania wenlafaksyny zaleca się niezwłoczny kontakt z właściwym regionalnym ośrodkiem ds. toksykologii lub specjalistą ds. leczenia zatruc.

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 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 znana swoista odtrutka dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX16.

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmożeniu aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania

niekliniczne pokazały, że wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i wielokrotnym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznyc, H1-histaminowych i α 1-adrenergicznych w mózgu szczura *in vitro*. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwoholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie ma zdolności hamowania monoaminooksydazy (MOA).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji została potwierdzona 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 epizodów dużej depresji została potwierdzona 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 leczeni ambulatoryjnie, 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 nawrotom epizodów depresyjnych przez okres 12 miesięcy potwierdzono w drugim długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą, u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z epizodami dużej depresji nawracającymi, którzy zareagowali podczas ostatniego epizodu depresji na leczenie wenlafaksyną (od 100 do 200 mg na dobę, wg schematu dwa razy na dobę).

Zaburzenie lękowe uogólnione

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych potwierdzono w dwóch ośmiotygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałych dawek (75 mg do 225 mg na dobę); jednym sześciomiesięcznym, kontrolowanym placebo badaniem z zastosowaniem stałych dawek (75 mg do 225 mg na dobę) oraz jednym sześciomiesięcznym, kontrolowanym placebo badaniem z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5, 75 mg i 150 mg na dobę) u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

Choć udokumentowano wyższą nad placebo skuteczność dawki 37,5 mg na dobę, dawka ta nie była tak skuteczna, jak większe dawki.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej potwierdzono w czterech dwunastotygodniowych, z podwójnie ślełą próbą, prowadzonych w grupach równoległych, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek oraz jednym sześciomiesięcznym z podwójnie ślełą próbą, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo badaniem z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek

u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Pacjenci otrzymywali dawki z przedziału od 75 mg do 225 mg na dobę. Nie potwierdzono zwiększonej skuteczności w grupie pacjentów otrzymujących dawki od 150 do 225 mg na dobę w porównaniu do grupy przyjmujących 75 mg na dobę w ciągu 6 miesięcy badania.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku potwierdzono w dwóch dwunastotygodniowych, z podwójnie ślepą próbą, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo, badaniach u dorosłych pacjentów z lękiem napadowym z agorafobią lub bez agorafobii. Dawka początkowa w tym badaniu wynosiła 37,5 mg na dobę przez 7 dni. Potem pacjenci otrzymywali stałe dawki 75 mg lub 150 mg na dobę w jednym badaniu i 75 mg lub 225 mg na dobę w drugim badaniu.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i zapobieganie nawrotom zostało potwierdzone również w jednym długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie, którzy zareagowali na leczenie otwarte. Pacjenci otrzymywali w dalszym ciągu takie same dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak w końcowym etapie fazy otwartej (75 mg, 150 mg lub 225 mg).

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

W dedykowanym badaniu dotyczącym odcinka QT u zdrowych osób, wenlafaksyna podawana w dawkach supratherapeutycznych, wynoszących 450 mg na dobę (podawanych w dawce 225 mg dwa razy na dobę) nie powodowała żadnego istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QT. Jednakże, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i (lub) TdP oraz komorowych zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i (lub) TdP (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

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% ze względu na metabolizm pierwszego przejścia. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godz. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godz. W przypadku podawania równoważnych dobowych dawek wenlafaksyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub 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 niewielkim 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 mc.

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 ubocznego 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/godz./kg mc. i $0,4 \pm 0,2$ l/godz./kg mc.

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.

Zaburzenia 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 duży stopień zmienności osobniczych. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz również punkt 4.2).

Zaburzenia 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. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie potwierdzono również działania mutagennego.

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 zastosowania dawki 30 mg/kg mc./dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg mc.). Dawka, która nie powodowała takiego działania, 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

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Etyloceluloza
Kopowidon

Otoczka kapsułki o mocy 37,5 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tusz (szelak, żelaza tlenek czerwony (E 172))

Otoczka kapsułki o mocy 75 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tusz (szelak, żelaza tlenek czerwony (E 172))

Otoczka kapsułki o mocy 150 mg:

Żelatyna
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Czerwień Allura (E 129)
Błękit brylantowy (E 133)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Tusz (szelak, tytanu dwutlenek (E 171))

Otoczka kapsułki o mocy 225 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Karmioizyna (E 122)
Woda oczyszczona

Tusz:

Szelak,
Indygokarmin (E 132)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla mocy 37,5 mg, 75 mg i 150 mg: Blistry (PVC/ACLAR/Aluminium lub PVC/PVdC/ Aluminium): 28 i 98 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Dla mocy 225 mg: Blistry z folii CFB/ Aluminium, PVC/ACLAR/ Aluminium lub PVC/PVdC/ Aluminium, zawierające 7, 14, 28, 56, 84, 98 i 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych, w tekturowym pudełku.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oriven 37,5 mg: Pozwolenie nr: 16979
Oriven 75 mg: Pozwolenie nr: 16980
Oriven 150 mg: Pozwolenie nr: 16981
Oriven 225 mg: Pozwolenie nr: 27043

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

Oriven 37,5 mg, 75 mg, 150 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 lipca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 grudnia 2015

Oriven 225 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 kwietnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.05.2023