

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlectine, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlectine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlectine, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Matowobiałe kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar 0) zawierające jedną okrągłą, obustronnie wypukłą tabletkę.

Matowożółtaworóżowe kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar 0) zawierające dwie okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

Matowoszkarłatne kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar 00) zawierające trzy okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

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 zwiększanie 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, zwiększenie 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 dopiero 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 (ang. MDE, *Major Depressive Episode*). U większości pacjentów dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy kontynuować 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 zwiększanie dawki produktu aż 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 stanu klinicznego pacjenta (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. Nie ma dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.

Jednakże, w przypadku pacjentów, niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, można 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 zwiększanie dawki produktu aż 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 stanu klinicznego pacjenta (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, zmiany wrażliwości oraz powinowactwa neuroprzekazników, występujące z wiekiem). Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i uważnie obserwować pacjenta, jeśli 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 punkt 4.4 i 4.8).

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

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, *Glomerular Filtration Rate*) od 30 do 70 mL/minutę, to jednak zaleca się zachowanie ostrożności. W przypadku pacjentów wymagających hemodializy 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 leczenia wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawiania 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 punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli jednak, po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć powrót do wcześniej stosowanej dawki. W późniejszym okresie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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

U pacjenta, który stosuje tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zawierające wenlafaksynę, można zamienić postać leku na kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające ten sam związek, dobierając najbliższą dobową dawkę równoważną. Na przykład: zamiast podawać dwa razy na dobę tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zawierające wenlafaksynę w dawce 37,5 mg można zastosować raz na dobę kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające wenlafaksynę w dawce 75 mg. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.

Kapsułki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu zawierają granulki, z których substancja czynna powoli uwalnia się do przewodu pokarmowego. Część nierozpuszczalna tych granulek jest wydalana i może być widoczna w kale.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (ang. IMAO, *Monoamine Oxidase Inhibitors*) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, z takimi objawami jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Leczenia wenlafaksyną nie wolno rozpoczynać przez co najmniej 14 dni od zakończenia stosowania nieodwracalnych IMAO.

Przyjmowanie wenlafaksyny należy przerwać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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. 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 ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego 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 pojawienia

się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Produkt Venlectine nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie, otrzymującej placebo. Jeśli mimo to, ze względu na wskazania kliniczne, podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak i innymi substancjami działającymi serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu stan zwany zespołem serotoninowym lub objawy podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. NMS, *Neuroleptic Malignant Syndrome*), zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne leki mogące wpływać na system neuroprzekazników serotoninergicznych [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI, *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*)] z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny, takimi jak IMAO (np. błąkit metylenowy), lub z lekami przeciwpyschotycznymi, albo innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), objawy chwiejności układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy dotyczące przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Najbardziej ciężka postać zespołu serotoninowego może przypominać 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 neuroprzekaznictwa 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 stosowania wenlafaksyny może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów z ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciężenie krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną często zgłaszano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. U niektórych pacjentów po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki bardzo zwiększonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia. Ciśnienie tętnicze należy kontrolować okresowo, po rozpoczęciu leczenia oraz po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu 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 ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się zaostrzyć w następstwie przyspieszenia czynności serca.

Choroby serca i 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 podczas stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc, częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, tachykardii komorowej oraz zaburzeń rytmu serca zakończonych zgonem podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc lub częstoskurczu typu *torsade de pointes*. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz wydłużenia odstępu QTc, należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

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 wystąpienia drgawek, leczenie należy przerwać.

Hiponatremia

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH, *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion*). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia tych zaburzeń może być zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących leki moczopędne oraz u pacjentów, u których objętość krwi krążącej jest zmniejszona z innego powodu.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą powodować zaburzenia czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwotoku z przewodu pokarmowego. Podobnie jak inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i inhibitory płytek.

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Stężenie cholesterolu w surowicy

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których leczenie trwało co najmniej 3 miesiące, istotne zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy odnotowano u 5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i 0,0% pacjentów przyjmujących placebo. Podczas długotrwałego leczenia wenlafaksyną należy rozważyć wykonywanie okresowych pomiarów stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie z produktami zmniejszającymi masę ciała

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała (w tym fenterminy). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi produktami.

Mania/hipomania

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

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po nagłym przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z przerywaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) obserwowano u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki stosowanej podczas terapii 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 oraz ból głowy. Objawy te mają zwykle charakter łagodny lub umiarkowany, jednak u niektórych pacjentów mogą być mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zwykle występują w trakcie kilku pierwszych dni po przerwaniu leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych pacjentów mogą trwać dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W związku z tym, 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 poruszania się, którym często towarzyszy niemożność spokojnego siedzenia lub stania. Ryzyko wystąpienia tego stanu jest największe podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Suchość w jamie ustnej

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub wenlafaksyny może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych na obecność fencyklidyny i amfetaminy w moczu. Jest to spowodowane brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu terapii wenlafaksyną. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria mas, pozwolą odróżnić wenlafaksynę od fencyklidyny i amfetaminy.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny 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 SSRI i (lub) SNRI.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce o przedłużonym uwalnianiu, twardej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Wenlafaksyny nie wolno stosować jednocześnie z lekami z grupy nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Nie wolno rozpoczynać stosowania wenlafaksyny przez co najmniej 14 dni od zakończenia stosowania 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 IMAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi, selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid, jest przeciwwskazane. Przerwa między zakończeniem leczenia odwracalnymi IMAO, a 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 IMAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym, odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie po zakończeniu leczenia IMAO lub leczenie IMAO rozpoczęto niedługo po zakończeniu leczenia wenlafaksyną, opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych. Działania te obejmowały: drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe uderzenia krwi do głowy, zawroty głowy, hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych produktów działających serotonergicznie, w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne produkty mogące oddziaływać na system serotonergicznym neuroprzebiegów [w tym tryptany, SSRI, SNRI, lit, sybutramina lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błękit metylenowy) lub z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu). Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptan) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększaniu dawek. Nie zaleca się stosowania wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny, takimi jak suplementy tryptofanu (patrz punkt 4.4).

Substancje działające na OUN

Nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi 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

W wypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc, wzrasta ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) wystąpienia arytmii komorowych (np. typu *torsade de pointes*). Należy unikać jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Należą do nich leki z następujących grup:

- leki przeciwarrytmiczne - klasa 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 pełna, należy również unikać stosowania innych produktów leczniczych o znanych właściwościach znacznego wydłużania odstępu QT.

Wpływ wenlafaksyny na inne leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Badania *in-vivo* wykazują, że wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. *In-vivo* wenlafaksyna nie wykazywała działania hamującego na CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C9 (tolbutamid) ani na CYP2C19 (diazepam).

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u osób o intensywnym (ang. EM, *Extensive Metabolisers*) i powolnym metabolizmie (ang. PM, *Poor Metabolisers*) z udziałem CYP2D6, wykazały zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) oraz 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 powodować zwiększenie stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, gdy pacjent leczony jest jednocześnie wenlafaksyną i inhibitorem CYP3A4.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Lit

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

Diazepam

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

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne imipraminy ani 2-hydroksyimipraminy. Po podaniu wenlafaksyny w dawkach od 75 do 150 mg na dobę stwierdzono zależne od dawki zwiększenie wartości AUC 2-hydroksydezypraminy (o 2,5 do 4,5 raza). Imipramina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej

interakcji nie jest znane. Należy zachować 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.

Risperydol

Wenlafaksyna powodowała zwiększenie wartości AUC risperydolu o 50%, nie zmieniała natomiast w sposób istotny profilu farmakokinetycznego całkowitej frakcji aktywnej (risperydol i 9-hydroksyrisperydol). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Jednoczesne podawanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników w ramach badania interakcji farmakokinetycznych obu tych produktów powodowało zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40%, nie zmieniając jednocześnie stężenia w osoczu aktywnego metabolitu (α -hydroksymetoprololu). Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływał na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani jej aktywnego metabolitu (O-demetylowenlafaksyny). Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie wenlafaksynę i metoprolol.

Indynawir

W badaniu farmakokinetycznym indynawiru stwierdzono zmniejszenie o 28% wartości AUC oraz zmniejszenie o 36% wartości C_{max} indynawiru. Indynawir nie wpływał na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nieplanowanej ciąży u pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia wenlafaksyną. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, by do ciąży przyczyniła się interakcja doustnych środków antykoncepcyjnych z wenlafaksyną.

Nie przeprowadzono badań interakcji wenlafaksyny z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

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

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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. PPHN, *Persistent*

Pulmonary Hypertension in the Newborn). Choć nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka podczas stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny).

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).

U noworodków matek, które stosowały SSRI lub SNRI w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, nieustający płacz oraz trudności ze ssaniem lub problemy ze spaniem. Wymienione objawy mogą wynikać z działania serotoninergicznego, 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 wenlafaksyny do obrotu zgłaszano u noworodków karmionych piersią przypadki podrażnienia, płaczu i nieprawidłowości związanych ze snem. Zgłaszano również objawy odpowiadające objawom odstawienia wenlafaksyny, występujące 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 o kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia produktem Venlectine biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

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, który wpływa na procesy psychiczne, może zaburzać proces oceny, myślenia oraz sprawność motoryczną. Dlatego pacjentów przyjmujących wenlafaksynę należy ostrzec, że ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być ograniczone.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi (u >1/10 pacjentów) objawami niepożądanymi były: nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, ból głowy i 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 określono w następujący sposób: 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 $< 1/1000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|--|----------------------|---------------|-----------------------|---------------|----------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | Trombocytopenia, zaburzenia krwi |

| | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|---|--|---------|---|
| | | | | | (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | Reakcje anafilaktyczne |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | | | Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zmniejszenie apetytu | | | Hiponatremia |
| Zaburzenia psychiczne | | Stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, obniżone libido, nerwowość, bezsenność, nietypowe sny | Omamy, uczucie oderwania (lub oddzielenia) od rzeczywistości, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (kobiety), apatia, hipomania, bruksizm | Mania | Myśli i zachowania samobójcze*, majaczenie (delirium), agresja** |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy, ból głowy *** | Senność, parestezje, drżenie, hipertonia | Aketyzja/ niepokój psychoruchowy, omdlenia, skurcze miokloniczne mięśni, nieprawidłowa koordynacja, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku | Drgawki | Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna |
| Zaburzenia oka | | Oslabienie widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji, | | | Jaskra z zamkniętym kątem przesączania |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Szum w uszach | | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie | Częstoskurcz | | Migotanie komór, |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--------------------|---|
| | | serca | | | częstoskurcz komorowy (w tym <i>torsade de pointes</i>) |
| Zaburzenia naczyniowe | | Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń (głównie nagłe zaczerwienienie) | Niedociśnienie ortostatyczne | | Niedociśnienie tętnicze, krwawienia (krwawienie z błon śluzowych) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Ziewanie | Duszność | | Eozynofilia płucna |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności, suchość w jamie ustnej | Wymioty, biegunka, zaparcia, | Krwawienie z przewodu pokarmowego | | Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne) | | Obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, wysypka, łysienie | | Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, świąd, pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | Rabdomioliza |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Dyzuria (głównie słaby strumień moczu), Częstomocz | Zatrzymanie moczu | Nietrzymanie moczu | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | Zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nieregularnym krwawieniem (np. krwotok miesięczkowy, krwotok | | | Krwotok poporodowy**** |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| | | maciczny), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Astenia, osłabienie, dreszcze | | | |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi | Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała | | Wydłużenie odstępu QT, wydłużony czas krwawienia, zwiększone stężenie prolaktyny we krwi |

* W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

** Patrz punkt 4.4.

*** Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po wenlafaksynie była podobna jak po placebo.

**** 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 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, 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 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 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 obserwowano, jako działanie niepożądane, myśli samobójcze. Stwierdzono również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przypadki przedawkowania wenlafaksyny, w tym ze skutkiem śmiertelnym, zgłaszano głównie u osób, które jednocześnie spożyły alkohol i (lub) inne produkty lecznicze. Najczęściej zgłaszane objawy przedawkowania obejmowały: częstoskurcz, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Zgłaszano również: zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), częstoskurcz komorowy, rzadkoskurcz, niedociśnienie tętnicze, hipoglikemia, zawroty głowy oraz zgon. Objawy ciężkiego zatrucia mogą wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu około 3 gramów wenlafaksyny.

Wyniki opublikowanych badań retrospektywnych pokazują, że ryzyko zgonu związanego z przedawkowaniem może być w przypadku wenlafaksyny większe, niż w przypadku leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, ale mniejsze niż w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu zwiększone ryzyko zgonu można przypisać toksyczności przedawkowanej wenlafaksyny, a w jakim pewnym cechom charakterystycznym pacjentów nią leczonych.

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 zatruć.

Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe; należy monitorować rytm serca i objawy życiowe. Nie zaleca się wywoływania wymiotów, jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia. Płukanie żołądka może być wskazane, gdy od przyjęcia produktu upłynęło niewiele czasu lub gdy u pacjenta występują objawy kliniczne. Podanie węgla aktywnego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znana żadna swoista odtrutka dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze zwiększeniem aktywności neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów β -adrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV mają bardzo podobny całkowity wpływ na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie z receptorami.

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje *in vitro* powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H_1 -histaminergicznym ani α_1 -adrenergicznym u szczurów. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie

przeciwocholinergiczne i uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie hamuje aktywności monoaminooksydazy (MAO).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji została wykazana w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo krótkotrwałych (trwających od 4 do 6 tygodni) badaniach, z zastosowaniem zmiennych dawek (do 375 mg na dobę). Skuteczność produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę w leczeniu epizodów dużej depresji wykazano w dwóch kontrolowanych placebo, krótkotrwałych (trwających 8 i 12 tygodni) badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (od 75 do 225 mg na dobę).

W jednym długotrwałym badaniu, dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym badaniu otwartym zareagowali na leczenie wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg), zostali losowo przydzieleni albo do grupy kontynuującej stosowanie produktu w dotychczasowej dawce albo do grupy przyjmującej placebo. Uczestników badania obserwowano przez okres do 26 tygodni pod kątem wystąpienia nawrotu.

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom epizodów depresyjnych przez okres 12 miesięcy potwierdzono w kolejnym długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z nawracającymi epizodami dużej depresji, którzy podczas ostatniego epizodu depresji zareagowali na leczenie wenlafaksyną (100 do 200 mg na dobę, w 2 dawkach podzielonych).

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. GAD, *Generalized Anxiety Disorder*) została potwierdzona 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 istnienia 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 twardej w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech 12-tygodniowych, wielośrodkowych badaniach z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, kontrolowanych placebo, w których stosowano zmienne dawki oraz w jednym 6-miesięcznym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, kontrolowanym placebo, w którym dawki stałe/zmienne stosowano u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę. W trwającym 6 miesięcy badaniu nie znaleziono dowodów, by stosowanie dawek od 150 do 225 mg na dobę było bardziej skuteczne, niż stosowanie dawki 75 mg na dobę.

Lęk napadowy

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu lęku napadowego została potwierdzona w dwóch 12-tygodniowych, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z lękiem

napadowym z 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 długotrwałym badaniu z podwójnie ślepą 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 w dużym stopniu metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ODV). Średnie okresy półtrwania \pm odchylenie standardowe (SD) wynoszą dla wenlafaksyny i ODV odpowiednio 5 ± 2 godziny i 11 ± 2 godziny. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny w ciągu 3 dni doustnego, wielokrotnego podawania. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 do 450 mg na dobę.

Wchłanianie

Co najmniej 92% wenlafaksyny podanej w pojedynczej dawce doustnej w formie produktu o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita dostępność biologiczna wynosi od 40% do 45%, w zależności od metabolizmu ogólnoustrojowego. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godzin. Po podaniu równoważnych dawek dobowych 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 dostępność biologiczną wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV w zakresie stężeń terapeutycznych, w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio w 27% i 30%). Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi w przypadku wenlafaksyny $4,4 \pm 1,6$ 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, natomiast do mniej istotnego i mniej aktywnego metabolitu (N-demetylowenlafaksyny) przy udziale CYP3A4. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamowała aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4.

Wydalanie

Wenlafaksyna i jej metabolity są wydalane głównie przez nerki. Około 87% podanej dawki wenlafaksyny jest wydalane z moczem w ciągu 48 godzin w postaci niezmienionej (5%), w postaci niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%) lub w postaci innych, mniej istotnych, nieaktywnych metabolitów (27%). Średni klirens (\pm SD) w stanie równowagi wynosi dla wenlafaksyny i ODV odpowiednio $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg mc. i $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Wiek jak i płeć nie wpływają w sposób istotny na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny i ODV.

Osoby o intensywnym i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

U pacjentów o powolnym metabolizmie przy udziale CYP2D6 stężenie wenlafaksyny w osoczu jest większe, niż u pacjentów intensywnie metabolizujących przy udziale tego izoenzymu. Całkowita wartość AUC dla wenlafaksyny i ODV jest w obu grupach podobna, w związku z tym nie ma potrzeby wprowadzania różnych schematów dawkowania dla tych grup pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) i umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby, okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były wydłużone w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Klirens zarówno wenlafaksyny jak i ODV po podaniu doustnym był zmniejszony. Stwierdzono występowanie dużej zmienności międzyosobniczej. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz 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, natomiast 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 mutagennego.

W trakcie badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozród, u szczurów stwierdzono zmniejszenie masy potomstwa, zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna tych zgonów. Przedstawione zdarzenia wystąpiły podczas zastosowania wenlafaksyny w dawce 30 mg/kg mc./dobę, która, w przeliczeniu na mg/kg mc., jest czterokrotnie większa od dobowej dawki 375 mg stosowanej u ludzi. Dawka, która nie wywoływała wspomnianych zdarzeń, była równa 1,3-krotności dawki stosowanej u ludzi. Ryzyko u ludzi nie jest znane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Eudragit RS 100
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Skład otoczki tabletki:

Eudragit E 100

Skład otoczki kapsułki 37,5 mg:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Skład otoczki kapsułki 75 mg:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony

Żelatyna

Skład otoczki kapsułki 150 mg:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Erytrozyna

Indygokarmin

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające 28 lub 56 kapsułek w blistrach PVC/PE/PVDC/Aluminium (4 lub 8 blistrów po 7 sztuk).

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Venlectine, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: pozwolenie nr 12735

Venlectine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: pozwolenie nr 12734

Venlectine, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: pozwolenie nr 12501

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Venlectine, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 13.03.2007

Venlectine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 13.03.2007

Venlectine, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 30.10.2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.05.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20/02/2024