

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velaxin ER 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Velaxin ER 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Velaxin ER 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Velaxin ER 37,5 mg: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 37,5 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) (co odpowiada 42,42 mg chlorowodorku wenlafaksyny).

Velaxin ER 75 mg: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) (co odpowiada 84,84 mg chlorowodorku wenlafaksyny).

Velaxin ER 150 mg: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) (co odpowiada 169,68 mg chlorowodorku wenlafaksyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Velaxin ER 150 mg, kapsułki o przedłużonym działaniu zawiera 36 mg sodu w każdej kapsułce (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Velaxin ER 37,5 mg

Kapsułki żelatynowe, twarde, wieczko jest w kolorze pomarańczowym, korpus kapsułki jest bezbarwny.

Velaxin ER 75 mg

Kapsułki żelatynowe, twarde, wieczko jest w kolorze czerwonym, korpus kapsułki jest bezbarwny.

Velaxin ER 150 mg

Kapsułki żelatynowe, twarde, wieczko jest w kolorze czerwonym, korpus kapsułki jest bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki do maksymalnej dawki, tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 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 (ang. MDE, *Major Depressive Episode*). W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

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

Uogólnione zaburzenia lękowe

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

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

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

Fobia społeczna

Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. 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 zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Jednakże należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekąźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę i uważnie obserwować pacjenta, 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 punkty 4.4 i 4.8)

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

Zaburzenia 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.

Zaburzenia czynności nerek

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

Objawy odstawienia obserwowane w trakcie przerwania terapii wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerywania terapii wenlafaksyną zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jednak okres wymagany do zmniejszenia dawki oraz stopień zmniejszenia dawki mogą być uzależnione od dawki stosowanej przez pacjenta, czasu trwania leczenia oraz danego pacjenta. U niektórych pacjentów może być konieczne, aby odstawianie produktu leczniczego przebiegało bardzo powoli — przez kilka miesięcy lub dłużej. Jeżeli jednak, po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

Kapsułki leku Velaxin ER zawierają granulki, z których substancja czynna jest powoli uwalniana 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 monoaminoooksydazy (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 znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej

obserwacji w trakcie leczenia. Meta-analiza 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 po zmianie dawki tego leku, 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

Velaxin ER 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 i 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, brak 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, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne produkty lecznicze mogące wpływać na system neuroprzekazników serotoninergicznych [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI, *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*), pochodne amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), opioidy, takie jak buprenorfina, fentanyl oraz jego odpowiedniki, tramadol, deksklometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna], z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błękit 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), zaburzenia 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. NMS, *Neuroleptic Malignant Syndrome*), z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznego układu nerwowego z możliwą szybką zmiennością 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.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

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 przesączenia (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciśnienie krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną często obserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. U niektórych pacjentów po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki bardzo 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. Ciśnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

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

Choroby serca oraz ryzyko wystąpienia arytmii

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie 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 (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 mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH, *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*). 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.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Przypadki krwawienia związanego z przyjmowaniem SSRI i SNRI obejmowały: od siniaków, krwiaków, krwawienia z nosa i wybroczyn po zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwotoku. Podobnie jak inne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować

ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i inhibitory płytek.

Cholesterol w surowicy

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku terapii długoterminowej, należy okresowo 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 ani w monoterapii, ani 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 niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszane przypadki wystąpiły podczas rozpoczynania leczenia, po zmianie dawki i przerwaniu leczenia.

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

Przerwanie leczenia

Wiadomo, że w przypadku stosowania leków przeciwdepresyjnych występują skutki odstawienia, które niekiedy mogą być długotrwałe i nasilone. U niektórych pacjentów podczas zmiany schematu dawkowania wenlafaksyny, w tym w trakcie jej odstawiania, zgłaszano przypadki samobójstw lub myśli samobójczych oraz zachowań agresywnych. Z tego powodu po zmniejszeniu dawki lub w trakcie odstawiania produktu leczniczego pacjentów należy ściśle monitorować (patrz podpunkty „Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby” oraz „Zachowania agresywne” w punkcie 4.4 powyżej).

W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po nagłym przerwaniu 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 zależeć od różnych czynników, w tym od długości leczenia, dawki i tempa 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 zwykle występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj, objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku

przerywania 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 odstawianie produktu leczniczego może trwać kilka miesięcy lub dłużej.

Zaburzenia czynności seksualnych

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI, *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*,) 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.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatzji 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.

Wpływ na wyniki badań przesiewowych moczu

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.

Sód

Produkt leczniczy Velaxin ER 37,5 mg i 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, zawiera mniej niż 1 mmol sodu (odpowiednio 9 mg i 18 mg) na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Velaxin ER 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 36 mg sodu na kapsułkę, co odpowiada 1,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

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

Odwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (linezolid)

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

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

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych produktów działających serotoninergicznie, w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne produkty mogące oddziaływać na system serotoninergiczny neuroprzekazników [w tym tryptany, SSRI, SNRI, pochodne amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), opioidy, takie jak buprenorfina, fentanyl oraz jego odpowiedniki, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna], z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błękit metylenowy), z 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 innymi lekami, które mogą wpływać na układ neuroprzekazników serotoninergicznych i (lub) dopaminergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje oddziałujące na OUN

Ryzyko stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziałującymi na OUN nie było systematycznie oceniane. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziałującymi 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 QT, 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 klas terapeutycznych:

- leki przeciwartymiczne - 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 innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

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

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Lit

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

Diazepam

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

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływa na farmakokinetykę imipraminy ani 2-hydroksyimipraminy. Odnotowano zależne od dawki zwiększenie o 2,5 do 4,5 razy wartości AUC 2-hydroksydezypraminy podczas podawania wenlafaksyny w dawce od 75 do 150 mg na dobę. Imipramina nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny ani 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 alfa-hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny oraz jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

Indynawir

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

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

W badaniach *in vivo* wykazano, że wenlafaksyna stosunkowo słabo hamuje aktywność enzymu CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamowała aktywności enzymów CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), ani CYP2C9 (tolbutamid) lub CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

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 reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI), także stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem, może spowodować wystąpienie objawów odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania wspomagania oddychania, karmienia przez zgłębnik lub długotrwałej 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).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN, *persistent pulmonary hypertension of the newborn*). Choć nie wykonano badań wskazujących na związek PPHN z podawaniem leków z grupy SNRI, to nie można wykluczyć ryzyka podczas stosowania leku Velaxin ER, biorąc pod uwagę mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Jeżeli SSRI lub SNRI były stosowane pod koniec ciąży, u noworodków mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, nieustający płacz oraz trudności ze ssaniem lub spaniem. Objawy te mogą wynikać z działania 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 kobiecego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano płaczliwość, drażliwość i zaburzenia snu u dzieci karmionych piersią. Opisywano również objawy z odstawienia wenlafaksyny 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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Każdy produkt leczniczy działający na procesy psychiczne może zaburzać proces oceny, myślenie oraz zdolności motoryczne. Dlatego pacjenci przyjmujący wenlafaksynę powinni zostać ostrzeżeni o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania oraz zmniejszającym się stopniem ciężkości w każdej kategorii częstości występowania.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza*, Niedokrwistość aplastyczna*, Pancytopenia*, Neutropenia*	Trombocytopenia *	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne*		
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH)*	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu		Hiponatremia*		

Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Stan splątania*, Depersonalizacja*, Nietypowe sny, Nerwowość, Obniżone libido, Pobudzenie*, Brak orgazmu	Mania, Hipomania, Omamy, Uczucie oderwania (lub oddzielenia) od rzeczywistości, Zaburzenia orgazmu, Bruksizm*, Apatia	Majaczenie (delirium)*		Myśli i zachowania samobójcze ^a , Agresja ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^{as} , Zawroty głowy, Senność	Aktywność*, Drżenie, Parestezje, Zaburzenia smaku	Omdlenia, Skurcze, Miokloniczne mięśni, Zaburzenia równowagi*, Nieprawidłowa koordynacja*, Dyskineza*	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)*, Zespół serotoninowy*, Drgawki, Dystonia*	Dyskineza późna*	
Zaburzenia oka		Osłabienie widzenia, Zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie, Rozszerzenie źrenic		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne*				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 Zaczernienie (uderzenia gorąca)	Niedociśnienie ortostaticzne, 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*, Obrzęk naczynioruchowy*, Reakcje Nadwrażliwości na światło,	Zespół Stevensa-Johnsona*, Rumień wielopostaciowy*, Martwicze oddzielanie się naskórka*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Hipertonia		Rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Słaby strumień moczu, Zatrzymanie moczu, Częstomocz*	Nietrzymanie moczu*			

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesięczkowy*, Krwotok maciczny*, Zaburzenia erekcji, Zaburzenia ejakulacji				Krwotok poporodowy ^d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, Astenia (osłabienie), 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 myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

^b Patrz punkt 4.4.

^s 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 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, drgawki, 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 poprzez zmniejszanie dawki. Jednak u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki lub w trakcie odstawiania produktu leczniczego występowały przypadki nasilonej agresji i myśli samobójcze (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 obserwowano występowanie myśli samobójczych.

Odnotowano również zwiększoną ilość zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania 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

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego 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]), tachykardia komorowa, bradykardia, niedociśnienie, hipoglikemia, zawroty głowy oraz zgony. 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 może być przypisane 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 zatruć.

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 aktywnego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znane swoiste antidotum dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmocnieniu aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania przedkliniczne pokazały, że wenlafaksyną i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyną jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź 6-adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyną i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyną praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowy, cholinergicznym, 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 antycholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyną nie ma zdolności hamowania monoaminooksydazy (MOA).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji 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 dużych zaburzeń depresyjnych 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 ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym otwartym badaniu zareagowali na leczenie wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg) zostali zrandomizowani i kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 26 tygodni, w celu przeprowadzenia obserwacji nawrotów choroby.

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

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. GAD) 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 przewagę dawki 37,5 mg na dobę nad placebo, dawka ta nie była za każdym razem tak skuteczna, jak większe dawki.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę. Badanie trwające 6 miesięcy nie wykazało wyższej skuteczności w grupie pacjentów stosujących dawki od 150 do 225 mg na dobę w porównaniu z grupą przyjmujących dawkę 75 mg na dobę.

Lęk napadowy

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu lęku napadowego została potwierdzona w dwóch 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, 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 długoterminowym badaniu z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo z grupą kontrolną u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie w badaniu otwartym. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie takich samych dawek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak na końcu fazy otwartej badania (75, 150 lub 225 mg).

Elektrofizjologia serca

W szczegółowym badaniu dotyczącym odstępu QTc z udziałem zdrowych ochotników wenlafaksyna stosowana w ponadterapeutycznej dawce dobowej 450 mg (podawana w dawce po 225 mg dwa razy na dobę) nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i(lub) częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP) oraz arytmii komorowej, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/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, *Standard deviation*) wenlafaksyny i ODV wynoszą odpowiednio 5 ± 2 godz. i 11 ± 2 godz. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny w ciągu 3 dni doustnego, wielokrotnego podawania produktu. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 do 450 mg na dobę.

Wchłanianie

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

jak w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie wpływa na biodostępność wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Osoby o intensywnym i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

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

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 były zmniejszone. 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 wenlafaksyny. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie potwierdzono również działania mutagennego.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję 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/dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi (375 mg, w przeliczeniu na mg/kg). Dawka niewykazująca działania w przypadku tych zdarzeń wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obojga płci poddano 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

Velaxin ER 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu chlorek

Etyloceluloza

Talk

Dimetykon

Potasu chlorek

Kopowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Guma ksantan

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Skład kapsułki żelatynowej:

erytrozyna (E 127), indygotyna (E 132), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna

Velaxin ER 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu chlorek

Etyloceluloza

Talk

Dimetykon

Potasu chlorek

Kopowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Guma ksantan

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Skład kapsułki żelatynowej: żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna.

Velaxin ER 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu chlorek

Etyloceluloza

Talk

Dimetykon

Potasu chlorek

Kopowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Guma ksantan

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Skład kapsułki żelatynowej: żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 (2 blistry po 14 kapsułek) lub 30 (3 blistry po 10 kapsułek) kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w blistrze z PVC/PVDC/Aluminium i tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Velaxin ER 37,5 mg: pozwolenie nr 12999
Velaxin ER 75 mg: pozwolenie nr 14000
Velaxin ER 150 mg: pozwolenie nr 14001

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

Data wydania pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 3.07.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.08.2024