

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlafaxine Fair-Med, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Venlafaxine Fair-Med, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Venlafaxine Fair-Med, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Venlafaxine Fair-Med, kapsułki 37,5 mg zawiera chlorowodorek wenlafaksyny w dawce odpowiadającej 37,5 mg wenlafaksyny.

Venlafaxine Fair-Med, kapsułki 75 mg zawiera chlorowodorek wenlafaksyny w dawce odpowiadającej 75 mg wenlafaksyny.

Venlafaxine Fair-Med, kapsułki 150 mg zawiera chlorowodorek wenlafaksyny w dawce odpowiadającej 150 mg wenlafaksyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 150 mg zawiera 39,686 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 150 mg zawiera 19,872 mg czerwieni Allura AC (E 129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Venlafaxine Fair-Med, 37,5 mg: twarde nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe rozmiaru 3 w kolorze jasnoszarym/brzoskwiniowym z grubym i cienkim pierścieniem z czerwonego lakieru na obwodzie korpusu oraz cienkim pierścieniem z czerwonego lakieru na obwodzie wieczka. Kapsułka zawiera 3 białe lub białawe okrągłe dwuwypukłe mikrotabletki powlekane po 12,5 mg.

Venlafaxine Fair-Med, 75 mg: twarde nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe rozmiaru 1 w kolorze brzoskwiniowym/brzoskwiniowym z grubym i cienkim pierścieniem z czerwonego lakieru na obwodzie korpusu oraz grubym i cienkim pierścieniem z czerwonego lakieru na obwodzie wieczka. Kapsułka zawiera 6 białych lub białawych okrągłych dwuwypukłych mikrotabletek powlekanych po 12,5 mg.

Venlafaxine Fair-Med, 150 mg: twarde nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe rozmiaru 0 w kolorze ciemnopomarańczowym /ciemnopomarańczowym z grubym i cienkim pierścieniem z białego lakieru na obwodzie korpusu oraz cienkim pierścieniem z białego lakieru na obwodzie wieczka. Kapsułka zawiera 12 białych lub białawych okrągłych dwuwypukłych mikrotabletek powlekanych po 12,5 mg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. GAD).

Leczenie fobii społecznych (ang. SAD).

Leczenie zaburzeń lękowych z napadami leku (lęk paniczny), z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg/dobę może być korzystne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 375 mg/dobę. Dawkowanie można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych. Gdy jest to uzasadnione klinicznie z powodu ciężkości objawów, dawkę można zwiększać w krótszych odstępach czasu, ale nie krótszych niż 4 dni.

Z uwagi na ryzyko zależnych od dawki działań niepożądanych, zwiększanie dawki należy przeprowadzić tylko po klinicznej ocenie pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy utrzymywać najmniejszą dawkę skuteczną.

Pacjenci powinni być leczeni przez wystarczająco długi okres, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia z częstością dobraną do konkretnego przypadku. Leczenie długookresowe może być właściwe jako profilaktyka nawrotów epizodów dużej depresji (ang. MDE). W większości przypadków dawka zalecana w profilaktyce nawrotu MDE jest taka sama jak stosowana w leczeniu aktualnego epizodu.

Stosowanie przeciwdepresyjnych produktów leczniczych należy kontynuować przez co najmniej sześć miesięcy od wystąpienia remisji.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg/dobę może być korzystne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 225 mg/dobę. Dawkowanie można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych, zwiększanie dawki należy przeprowadzić tylko po klinicznej ocenie pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy utrzymywać najmniejszą dawkę skuteczną.

Pacjenci powinni być leczeni przez wystarczająco długi okres, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia z częstością dobraną do konkretnego przypadku.

Fobie społeczne

Zalecana dawka wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Nie ma dowodów, że większe dawki przynoszą jakąkolwiek dodatkową korzyść.

Jednakże u poszczególnych pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg/dobę można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 225 mg/dobę. Dawkowanie można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych, zwiększanie dawki należy przeprowadzić tylko po klinicznej ocenie pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy utrzymywać najmniejszą dawkę skuteczną.

Pacjenci powinni być leczeni przez wystarczająco długi okres, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia z częstością dobraną do konkretnego przypadku.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku (lęk paniczny)

Zaleca się stosowanie wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg/dobę przez 7 dni. Następnie należy zwiększyć dawkę do 75 mg/dobę. U pacjentów niereagujących na dawkę 75 mg/dobę może być korzystne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 225 mg/dobę. Dawkowanie można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych, zwiększanie dawki należy przeprowadzić tylko po klinicznej ocenie pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy utrzymywać najmniejszą dawkę skuteczną.

Pacjenci powinni być leczeni przez wystarczająco długi okres, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia z częstotścią dobraną do konkretnego przypadku.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Uważa się, że nie ma konieczności modyfikacji dawki tylko z uwagi na wiek pacjenta. Jednakże należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku (np. w uwagi na możliwe zaburzenie czynności nerek, zmiany wrażliwości i powinowactwa neuroprzekazników z wiekiem). Należy utrzymywać najmniejszą dawkę skuteczną, a w razie konieczności zwiększenia dawki obserwować dokładnie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży

Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży z dużą depresją nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub miarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki zazwyczaj o 50%. Jednakże z uwagi na międzyosobniczą zmienność klirensu, pożądane może być indywidualne dostosowanie dawki.

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Zaleca się ostrożność i rozważenie zmniejszenia dawki o więcej niż 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka związanego z leczeniem.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z szybkością przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) w zakresie 30-70 ml/minutę, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności. U pacjentów wymagających hemodializy i u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR < 30 ml/min) należy zmniejszyć dawkę o 50%. Jednakże z powodu międzyosobniczej zmienności klirensu, u tych pacjentów pożądane może być indywidualne dostosowanie dawki.

Objawy odstawienia obserwowane w trakcie przerywania leczenia wenlafaksyną

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Podczas przerywania leczenia wenlafaksyną należy stopniowo zmniejszać dawkę w okresie co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji odstawiennych. Jeśli wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy po zmniejszeniu dawki lub przerywaniu leczenia, można rozważyć wznowienie leczenia w poprzednio przepisanej dawce. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale stopniowo i w dłuższym okresie.

Do podawania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu razem z posiłkiem, codziennie, mniej więcej tej samej porze. Kapsułki muszą być połknięte w całości razem z napojem; nie wolno ich dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci leczeni wenlafaksyną w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w najbardziej równoważnej dawce dobowej. Na przykład, wenlafaksyna w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu 37,5 mg dwa razy na dobę, może być zamieniona na wenlafaksynę w kapsułce o przedłużonym uwalnianiu 75 mg raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Kapsułki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu zawierają sferoidy, które uwalniają powoli substancję czynną w przewodzie pokarmowym. nierozpuszczalne części tych sferoid są wydalane i mogą być widoczne w kale.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, z takimi objawami jak pobudzenie, drżenie mięśni i hipertermia. Nie wolno rozpoczynać leczenia wenlafaksyną przez co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym IMAO.

Leczenie wenlafaksyną musi być przerwane co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym IMAO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych oraz samookaleczenia i samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub nawet dłużej, pacjenci powinni być poddani ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia takiej poprawy. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosowana jest wenlafaksyna, również mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. W dodatku zaburzenia te mogą współistnieć z dużą depresją. W związku z tym, podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy stosować takie same środki ostrożności, jak podczas leczenia pacjentów z dużą depresją.

Wiadomo, że pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający znacznego stopnia skłonności samobójcze przed rozpoczęciem leczenia mają większe ryzyko myśli lub prób samobójczych i powinni być poddani ścisłej obserwacji podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Leczeniu farmakologicznemu powinien towarzyszyć ścisły nadzór nad pacjentami, zwłaszcza pacjentami wysokiego ryzyka, szczególnie na początku leczenia i po każdej zmianie dawki. Pacjenci (oraz ich opiekunowie) powinni być ostrzeżeni o konieczności obserwacji czy nie występuje jakiegokolwiek pogorszenie stanu klinicznego, zachowanie lub myśli samobójcze i nietypowe zmiany zachowania, oraz niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską w razie wystąpienia tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Venlafaxine Fair-Med w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania związane z samobójstwem (próby i myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano w badaniach klinicznych częściej u dzieci i młodzieży

leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u przyjmujących placebo. Jeżeli, mimo to podjęta zostanie decyzja o leczeniu na podstawie konieczności klinicznej, należy dokładnie obserwować pacjenta pod kątem pojawienia się objawów samobójczych. Ponadto, brak jest 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 podczas stosowania innych środków serotoninergicznych, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnie zagrażający życiu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, takich jak inhibitory MAO, które mogą wpływać na system neuroprzekaznictwa serotoninergicznego (patrz punkty 4.3 i 4.5)

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność wegetatywną (np. częstoskurcz, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji) i (lub) objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Podczas stosowania wenlafaksyny może dojść do rozszerzenia źrenic. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub zagrożonych ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem przesączania).

Pomiar ciśnienia tętniczego

Często obserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia krwi podczas stosowania wenlafaksyny. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, w niektórych przypadkach obserwowano duży wzrost ciśnienia krwi, wymagający natychmiastowego leczenia. Wszyscy pacjenci powinni przejść dokładne badanie przesiewowe pod kątem wysokiego ciśnienia krwi, a istniejące nadciśnienie powinno być opanowane przed rozpoczęciem leczenia. Ciśnienie krwi powinno być okresowo kontrolowane po rozpoczęciu leczenia oraz po każdym zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami podstawowymi, które zwiększenie ciśnienia może zaostrzyć, np. u pacjentów z zaburzeniem czynności serca.

Częstość akcji serca

Może wystąpić przyspieszenie akcji serca, zwłaszcza w przypadku większych dawkach. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami podstawowymi, które przyspieszenie akcji serca może zaostrzyć.

Choroby serca i ryzyko zaburzeń rytmu serca

Nie oceniano stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną chorobą serca. Dlatego u tych pacjentów wenlafaksynę należy stosować z ostrożnością.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono zgony wskutek zaburzeń rytmu serca podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu. Przed przepisaniem wenlafaksyny pacjentom z dużym ryzykiem ciężkich arytmii należy rozważyć bilans korzyści do ryzyka.

Drgawki

Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy wprowadzać ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, a ci pacjenci powinni być ściśle obserwowani. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego występują drgawki.

Hiponatremia

Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Najczęściej obserwowano to u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej czy odwodnionych. U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne i pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej z innych przyczyn może być większe ryzyko tego zdarzenia.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyty serotoniny mogą powodować osłabienie czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może być zwiększone ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do krwawień, w tym pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne.

Cholesterol w surowicy

W trwających co najmniej 3 miesiące kontrolowanych placebo badaniach klinicznych znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy zaobserwowano u 5,3% pacjentów leczonych wenlafaksyną i u 0,0% pacjentów przyjmujących placebo.

Należy rozważyć oznaczanie stężenia cholesterolu w surowicy podczas długotrwałego leczenia.

Równoczesne podawanie z środkami zmniejszającymi masę ciała

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z środkami zmniejszającymi masę ciała, w tym z fenterminą. Nie zaleca się równoczesnego stosowania wenlafaksyny z środkami zmniejszającymi masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana do stosowania w celu zmniejszenia masy ciała w monoterapii ani w skojarzeniu z innymi produktami.

Mania/hipomania

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

Agresja

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę może wystąpić agresja. Zaobserwowano takie przypadki na początku leczenia, po zmianach dawki i przerwaniu leczenia. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z agresją w wywiadzie.

Zakończenie leczenia

Objawy odstawiennic występują często po przerwaniu leczenia, zwłaszcza jeżeli leczenie przerywane nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia (w czasie stopniowego zmniejszania dawki i później) wystąpiły u około 31% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów odstawiennych może zależeć od różnych czynników, w tym czasu trwania leczenia i stosowanej dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej obserwowane reakcje obejmują zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśni i ból głowy. Zazwyczaj, objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć duże nasilenie. Zwykle występują one w ciągu pierwszych kilku dni od przerwania leczenia, lecz bardzo rzadko takie objawy odnotowano u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Zazwyczaj, objawy te są

samoograniczające się i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W związku z tym podczas kończenia leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki wenlafaksyny przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzujące się subiektywnie nieprzyjemnym lub męczącym niepokojem i koniecznością poruszania się, często związaną z niezdolnością do siedzenia lub stania nieruchomo. Stan ten z największym prawdopodobieństwem może wystąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Suchość w ustach

Suchość w ustach występuje u 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to zwiększyć ryzyko wystąpienia próchnicy zębów; należy pouczyć pacjentów o znaczeniu higieny jamy ustnej.

Wenlafaxine Fair-Med zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) i czerwień Allura AC (E129), i może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Nie wolno stosować wenlafaksyny w połączeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi IMAO. Nie wolno rozpoczynać leczenia wenlafaksyną przez co najmniej 14 dni po zakończeniu leczenia nieodwracalnym nieselektywnym IMAO. Leczenie wenlafaksyną musi być przerwane co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym nieselektywnym IMAO (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego nie zaleca się stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO, takim jak moklobemid. Po leczeniu odwracalnym inhibitorem MAO można rozpocząć leczenie wenlafaksyną po okresie krótszym niż 14 dni. Zaleca się przerwanie leczenia wenlafaksyną co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym IMAO (patrz punkt 4.4).

Odwracalny, nieselektywny IMAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym i nieselektywnym IMAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.4). Obserwowano ciężkie działania niepożądane u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie wenlafaksyną krótko po odstawieniu IMAO lub rozpoczęli leczenie IMAO krótko po odstawieniu wenlafaksyny. Działania te obejmowały drżenie mięśni, mioklonie, obfite pocenie się, nudności, wymioty, uderzenia gorąca, zawroty głowy i hipertermię z cechami przypinającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, napady padaczkowe i zgon.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych leków serotonergicznymi, podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków wpływających na system neuroprzebieżności serotoninergicznego (w tym tryptanów, inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny - ang. SSRI, inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny - ang. SNRI, związków litu, sybutraminy, tramadolu lub ziela dziurawca [*Hypericum*

perforatum]), środków leczniczych zaburzających metabolizm serotoniny (w tym IMAO) lub prekursorów serotoniny (takich jak suplementy tryptofanu).

Jeżeli ze względów klinicznych konieczne jest stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptanem), zaleca się dokładną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i przy zmianach dawki. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) (patrz punkt 4.4).

Substancje działające na OUN

Nie oceniono systematycznie ryzyka związanego ze stosowaniem wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN.

Etanol

Wykazano, że wenlafaksyna nie nasila upośledzenia zdolności psychicznych i ruchowych spowodowanego przez alkohol. Jednakże, tak jak w przypadku wszystkich substancji działających na OUN, należy zalecić pacjentom unikanie spożywania alkoholu.

Wpływ innych produktów leczniczych na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym podawanie ketokonazolu pacjentom z silnym (ang. EM) i słabym (ang. PM) metabolizmem CYP2D6 stwierdzono zwiększenie AUC wenlafaksyny (o 70% i 21% u, odpowiednio, pacjentów PM i EM) i O-demetylowenlafaksyny (o 33% i 23% u, odpowiednio, pacjentów PM i EM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir czy telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego też zaleca się ostrożność, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie inhibitor CYP3A4 i wenlafaksynę.

Wpływ wenlafaksyny na inne produkty lecznicze

Związki litu

Podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i związku litu może wystąpić zespół serotoninowy (patrz „Zespół serotoninowy”).

Diazepam

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

Imipramina

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę imipraminy i 2-OH-imipraminy. Stwierdzono zależne od dawki, 2,5- do 4,5-krotne zwiększenie AUC 2-OH-imipraminy podczas podawania wenlafaksyny w dawce od 75 mg do 150 mg na dobę. Imipramina nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznanne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wenlafaksyny i imipraminy.

Haloperydol

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym haloperydol wykazano 42% zmniejszenie całkowitego klirensu po podaniu doustnym, 70% zwiększenie AUC i 88% zwiększenie C_{maks} , ale brak zmiany okresu półtrwania haloperydolu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów leczonych jednocześnie haloperydolem i wenlafaksyną. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane.

Rysperydon

Wenlafaksyna zwiększa AUC rysperydonu o 50%, ale nie zmienia znacząco profilu farmakokinetycznego całkowitej frakcji czynnej (rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu). Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane.

Metoprolol

Jednoczesne podawanie wenlafaksyny i metoprololu zdrowym ochotnikom w badaniu interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych spowodowało zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40% bez zmiany stężenia w osoczu jego czynnego metabolitu, L-hydroksymetoprololu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem jest nieznane. Metoprolol nie zmienił profilu farmakokinetycznego wenlafaksyny ani jej czynnego metabolitu, O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego podawania wenlafaksyny i metoprololu.

Indynawir

Badanie farmakokinetyki obejmujące indynawir wykazało 28% zmniejszenie AUC i 36% zmniejszenie C_{maks} indynawiru. Indynawir nie ma wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksynę można podawać kobietom w ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad możliwymi zagrożeniami.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI/SNRI), u noworodków mogą wystąpić objawy z odstawienia, jeżeli wenlafaksyna była podawana krótko przed porodem lub do samego porodu. U niektórych noworodków narażonych na wenlafaksynę pod koniec trzeciego trymetru pojawiły się powikłania wymagające odżywiania przez zgłębnik, wspomaganie oddychania lub długotrwałej hospitalizacji. Takie powikłania mogą pojawić się bezpośrednio po porodzie.

Następujące objawy obserwowano u noworodków, których matki przyjmowały SSRI/SNRI w późnym okresie ciąży: drażliwość, drżenie mięśni, hipotonia, nieustający płacz i trudności ze ssaniem lub zasypianiem. Objawy te mogą być spowodowane przez działania serotonergiczne albo stanowić objawy ekspozycji na lek. W większości przypadków powikłania te obserwuje się bezpośrednio po lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI podczas ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży, może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. PPHN). Nie przeprowadzono żadnych badań analizujących związek PPHN z leczeniem SNRI, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z przyjmowaniem wenlafaksyny, biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania (hamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny).

Laktacja

Wenlafaksyna i jej czynny metabolit, O-demetylowenlafaksyna, są wydzielane do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Dlatego też, decyzja o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji/przerwaniu leczenia produktem Venlafaxine Fair-Med powinna być podjęta z uwzględnieniem korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Venlafaxine Fair-Med dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Każdy psychoaktywny produkt leczniczy może upośledzić osąd, rozumowanie i zdolności motoryczne. W związku z tym każdy pacjent przyjmujący wenlafaksynę powinien zostać ostrzeżony o jej możliwym wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi niebezpiecznych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi najczęściej (> 1/10) występującymi w badaniach klinicznych były nudności, suchość w ustach, ból głowy i nadmierna potliwość (w tym nocne poty).

Wymienione poniżej działania niepożądane podzielone są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Wybroczyny, Krwawienie z przewodu pokarmowego		Krwawienie z błon śluzowych, Wydłużenie czasu krwawienia, Małopłytkowość, Nieprawidłowy obraz krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia i pancytopenia)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, Hiponatremia, Zapalenie wątroby, Zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny (SIADH),

					Zwiększenie stężenia prolaktyny
Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego	Suchość w ustach (10%), Ból głowy (30,3%)*	Patologiczne marzenia senne, Zmniejszenie libido, Zawroty głowy, Wzmożone napięcie mięśni (hipertonie), Bezsenność, Nerwowość, Parestezja, Uspokojenie, Drżenie mięśni, Splątanie, Depersonalizacja	Apatia, Omamy, Mioklonie, Pobudzenie, Zaburzenie koordynacji i równowagi	Aktywność/niepokój psychoruchowy, Niepokój ruchowy, Drgawki, Reakcja maniacka	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), Zespół serotoninowy, Majaczenie, Objawy pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), Późna dyskineza Wyobrażenia i zachowania samobójcze**
Zaburzenia zmysłów Zaburzenia oka		Zaburzenia akomodacji, Rozszerzenie źrenic, Zaburzenia widzenia	Zaburzenie smaku		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia ucha i błędnika			Dzwonienie w uszach		
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, Rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia gorąca), Kołatanie serca	Niedociśnienie ortostatyczne, Omdlenie, Częstoskurcz		Niedociśnienie, Wydłużenie odstępu QT, Migotanie komór, Częstoskurcz komorowy (w tym zaburzenie torsade de pointes)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie			Eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (20,0%)	Zmniejszenie apetytu (jadłowstręt), Zaparcie, Wymioty	Bruksizm, Biegunka		Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość (w tym nocne poty) [12,2%]		Wysypka, Łysienie		Rumień wielopostaciowy, Martwica toksyczno-rozplywna

					naskórka, Zespół Stevensa- Johnsona, Świąd, Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenie oddawania moczu (głównie trudność z rozpoczęciem mikcji), Częstomocz	Zatrzymanie moczu		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Patologiczna ejakulacja/ orgazm (mężczyźni), Anorgazmia, Zaburzenia erekcji (impotencja), Zaburzenia menstruacji związane z nasilonym krwawieniem lub nasilonym nieregularnym krwawieniem (np. krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny)	Zaburzenia orgazmu (kobiety)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia (zmęczenie), Dreszcze	Nadwrażliwość na światło		Anafilaksja

* W sumarycznych wynikach badań klinicznych częstość występowania bólu głowy wynosiła 30,3% dla wenlafaksyny wobec 31,3% dla placebo.

** Przypadki wyobrażeń samobójczych i zachowań samobójczych obserwowano podczas leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia wenlafaksyną (szczególnie nagłe) często powoduje wystąpienie objawów z odstawienia. Najczęściej obserwowane reakcje obejmują zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, ból głowy i objawy grypopodobne. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednakże u niektórych pacjentów mogą być silne i (lub) długotrwałe. Dlatego zaleca się stopniowe przerwanie leczenia wenlafaksyną, gdy nie jest już potrzebne, przez stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Ogólnie, profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17) był podobny do obserwowanego u dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie łaknienia oraz zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano działania niepożądane w postaci wyobrażeń samobójczych. Stwierdzono także zwiększoną liczbę doniesień o wrogości oraz, szczególnie w dużej depresji, samookaleczeniach.

W szczególności u pacjentów pediatrycznych obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa i bóle mięśni.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przedawkowanie wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Zdarzenia niepożądane najczęściej obserwowane po przedawkowaniu obejmują częstoskurcz, zmiany poziomu świadomości (w zakresie od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zgłaszane zdarzenia obejmują zmiany w zapisie EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), częstoskurcz komorowy, rzadkoskurcz, niedociśnienie, zawroty głowy i zgon.

Opublikowane badania retrospektywne wskazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może być związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych klasy SSRI, ale mniejszym niż w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są w większym stopniu obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci przyjmujący SSRI. Nie jest jasne w jakim stopniu zwiększone ryzyko zgonu może być przypisane toksycznemu działaniu wenlafaksyny po przedawkowaniu, zamiast niektórym charakterystycznym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Recepty na wenlafaksynę powinny opiewać na najmniejszą ilość produktu leczniczego zgodną z właściwym leczeniem pacjenta, w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania.

Zalecane leczenie

Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe; obowiązkowe jest monitorowanie rytmu serca i parametrów czynności życiowych. W razie ryzyka aspiracji do układu oddechowego, nie zaleca się wywoływania wymiotów. Wskazane może być płukanie żołądka, jeżeli zostanie wykonane wkrótce po przyjęciu produktu lub u pacjenta z objawami. Ponadto podanie węgla aktywowanego może również ograniczyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna najprawdopodobniej nie przyniosą żadnej korzyści. Nie jest znana swoista odtrutka na wenlafaksynę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne
Kod ATC: NO6A X16

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi związany jest z wzmacnianiem przez nią aktywności neuroprzebieżniczej w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania kliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna (ang. ODV), są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest także słabym inhibitorem wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej czynny metabolit zmniejszają reaktywność β -adrenergiczną zarówno po podaniu ostrym (jednej dawki) jak i przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV są bardzo podobne w odniesieniu do ogólnego działania na zwrotny wychwyt neuroprzebieżników i wiązania z receptorami. Wenlafaksyna, *in vitro*, nie ma praktycznie powinowactwa do receptorów

cholinergicznych muskarynowych, H1-histaminergicznych ani L1-adrenergicznych mózgu szczura. Działanie farmakologiczne na te receptory może być związane z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas podawani innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwocholinergiczne, uspokajające czy działanie na układ krążenia.

Wenlafaksyna nie posiada aktywności inhibitora monoaminooksydazy (MAO).

Badania *in vitro* wykazały, że wenlafaksyna nie ma praktycznie powinowactwa do receptorów opioidowych ani benzodiazepinowych.

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji wykazano w pięciu krótkotrwałych badaniach klinicznych randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanych placebo, trwających od 4 do 6 tygodni, z zastosowaniem dawek do 375 mg/dobę. Skuteczność wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji ustalono w dwóch krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach, trwających od 8 do 12 tygodni, obejmujących zakres dawek od 75 do 225 mg/dobę.

W jednym badaniu długotrwałym dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy zareagowali na leczenie w ciągu 8-tygodniowego badania otwartego wenlafaksyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg), zostali zrandomizowani do kontynuowania leczenia tą samą dawką wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu lub placebo, w okresie do 26 tygodni obserwacji w kierunku nawrotu.

W drugim badaniu długotrwałym określono skuteczność wenlafaksyny w profilaktyce nawracających epizodów depresji w ciągu 12 miesięcy w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, obejmującym dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z nawracającymi epizodami dużej depresji, którzy zareagowali na leczenie ostatniego epizodu depresji wenlafaksyną (100 do 200 mg na dobę, wg schematu dwa razy na dobę).

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (GAD) określono w dwóch 8-tygodniowych kontrolowanych placebo badaniach, z zastosowaniem stałych dawek (75 do 225 mg/dobę), jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniem, z zastosowaniem stałych dawek (75 do 225 mg/dobę) i jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniem, z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5, 75 i 150 mg/dobę) u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych.

Stwierdzono także przewagę dawki 37,5 mg/dobę nad placebo, jednakże dawka ta nie była tak konsekwentnie skuteczna jak większe dawki.

Fobie społeczne

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej (SAD) określono w czterech wieloośrodkowych 12-tygodniowych badaniach z podwójnie ślełą próbą, w grupach równoległych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz jednym 6-miesięcznym z podwójnie ślełą próbą, w grupach równoległych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawkę w zakresie od 75 do 225 mg/dobę.

W 6-miesięcznym badaniu nie wykazano większej skuteczności w grupie przyjmującej 150 do 225 mg/dobę w porównaniu z grupą przyjmującą 75 mg/dobę.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku (lęk paniczny)

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzeń lękowych z napadami lęku (lęk paniczny) (ang. PD) określono w dwóch wielośrodkowych 12-tygodniowych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z zaburzeniami lękowymi z napadami lęku, z towarzyszącą agorafobią lub bez. Dawka początkowa w badaniach zaburzeń lękowych z napadami lęku (lęk paniczny) wynosiła 37,5 mg/dobę przez 7 dni. Następnie pacjenci otrzymywali stałą dawkę 75 lub 150 mg/dobę w jednym badaniu oraz 75 lub 225 mg/dobę w drugim badaniu.

Skuteczność określono też w długotrwałym badaniu z podwójnie ślełą próbą, w grupach równoległych, kontrolowanych placebo, oceniającym długotrwałe bezpieczeństwo, skuteczność i profilaktykę nawrotów u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie w badaniu otwartym (ang. open-label). Pacjenci przyjmowali tę samą dawkę wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, którą przyjmowali na koniec fazy leczenia w badaniu otwartym (75, 150 lub 225 mg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna w dużym stopniu metabolizowana, głównie do czynnego metabolitu, O-demetylowenlafaksyny (ODV). Średni okres półtrwania w osoczu (\pm SD – odchylenie standardowe) wenlafaksyny i ODV wynosi, odpowiednio, 5 ± 2 godziny oraz 11 ± 2 godziny. Stężenia w stanie stacjonarnym wenlafaksyny i ODV osiągane są w ciągu 3 dni doustnego podawania wielu dawek. Wenlafaksyna i ODV wykazują liniową kinetykę w zakresie dawek od 75 do 450 mg/dobę.

Wchłanianie

Po jednorazowym doustnym podaniu wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wchłaniane jest co najmniej 92% wenlafaksyny.

Bezwzględna biodostępność wynosi 40% do 45% z powodu metabolizmu pierwszego przejścia. Po podaniu wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu maksymalne stężenie wenlafaksyny i ODV w osoczu występuje po, odpowiednio, 2 i 3 godzinach. Po podaniu wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie wenlafaksyny i ODV w osoczu występuje po, odpowiednio, 5,5 i 9 godzinach. Kiedy podawane są jednakowe dawki dobowe wenlafaksyny w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu lub w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu, wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się wolniej, ale w takim samym stopniu, jak z tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Posiłek nie ma wpływu na biodostępność wenlafaksyny ani ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV w stężeniach leczniczych wiążą się z białkami osocza człowieka w minimalnym stopniu (odpowiednio, 27% i 30%). Objętość dystrybucji wenlafaksyny w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Metabolizm

Wenlafaksyna ulega w dużym stopniu metabolizmowi w wątrobie. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna ulega biotransformacji do swojego głównego metabolitu (ODV) za pośrednictwem CYP2D6. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do drugorzędowego, mniej aktywnego metabolitu, N-demetylowenlafaksyny, za pośrednictwem CYP3A4. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 ani CYP3A4.

Eliminacja

Wenlafaksyna i jej metabolity są wydalane głównie przez nerki. Około 87% dawki wenlafaksyny jest wydalane z moczem w ciągu 48 godzin w postaci niezmienionej wenlafaksyny (5%), niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%) lub innych metabolitów o małej aktywności (27%). Średni klirens

osoczowy w stanie stacjonarnym (\pm SD) wenlafaksyny i ODV wynosi, odpowiednio, $1,3 \pm 0,6$ l/godz./kg i $0,4 \pm 0,2$ l/godz./kg.

Specjalne populacje

Wiek i płeć

Wiek i płeć pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny i ODV.

Pacjenci z silnym/słabym metabolizmem CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest większe u pacjentów ze słabym metabolizmem CYP2D6 niż u pacjentów z silnym metabolizmem. Ponieważ całkowita ekspozycja (AUC) na wenlafaksynę i ODV u pacjentów z silnym i słabym metabolizmem jest podobna, nie ma konieczności stosowania różnych schematów podawania wenlafaksyny w tych dwóch grupach.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym (Child-Pugh A) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh B) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV są wydłużone w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Klirens zarówno wenlafaksyny, jak i ODV po podaniu doustnym był zmniejszony. Stwierdzono znaczną zmienność międzyosobniczą. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U dializowanych pacjentów okres półtrwania eliminacji wenlafaksyny był wydłużony o około 180% a klirens był zmniejszony o około 57%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast okres półtrwania eliminacji ODV był wydłużony o około 142%, a klirens był zmniejszony o około 56%. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i u pacjentów wymagających dializy konieczne jest dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wenlafaksyny u szczurów i myszy nie wykazały jej działania rakotwórczego. Nie wykazano mutagennego działania wenlafaksyny w szerokiej gamie testów *in vitro* i *in vivo*.

W badaniach na zwierzętach dotyczących toksycznego działania na funkcje rozrodcze stwierdzono (u szczurów) spadek masy ciała potomstwa, zwiększenie liczby martwo urodzonych płodów oraz zwiększenie liczby zgonów młodych w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Przyczyna tych zgonów jest nieznana. Działania te występowały po dawce 30 mg/kg/dobę, czterokrotnie przekraczającej stosowaną u człowieka dawkę 375 mg/dobę (w przeliczeniu na mg/kg masy ciała). Dawka niewywołująca tych działań była 1,3 razy większa od dawki stosowanej u człowieka. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Zmniejszenie płodności obserwowano w badaniu, w którym szczury obu płci były narażone na ODV. Ekspozycja ta była 1 do 2 razy większa niż po stosowanej u człowieka dawce 375 mg/dobę. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 102)

Powidon (Plasdone K-90 D)

Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Etyloceluloza (Ethocel 7 CP STD Premium FP)
Kopowidon (Plasdone S-630)

Kapsułka:

37,5 mg
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Szelak
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony

75 mg
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Szelak
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony

150 mg
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Szelak
Powidon
Glikol propylenowy
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aclar lub blister z folii PVC/PVdC pokrytych folią aluminiową.

Wielkość opakowania:

37,5 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 500 kapsułek

75 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 500 kapsułek

150 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250, 500 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13
22765 Hamburg - Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

37,5 mg: 20023

75 mg: 20024

150 mg: 20025

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2013