

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlabax MR, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Venlabax MR, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Venlabax MR, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 0,198 mg czerwieni allura (E 129), 0,396 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Venlabax MR, 37,5 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu: jasnoszara nieprzezroczysta/brzoskwiniowa nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa, twarda, rozmiar „3”, z grubą i cienką czerwoną linią na korpusie oraz grubą i cienką czerwoną linią na wieczku. Kapsułka zawiera 3 białe do białawych, okrągłe, dwuwypukłe, peletki powlekane po 12,5 mg każda.

Venlabax MR, 75 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu: brzoskwiniowa nieprzezroczysta/brzoskwiniowa nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa, twarda, rozmiar „1”, z grubą i cienką czerwoną linią na korpusie i grubą i cienką czerwoną linią na wieczku. Kapsułka zawiera 6 białych do białawych, okrągłych, dwuwypukłych, peletek powlekanych po 12,5 mg każda.

Venlabax MR, 150 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu: ciemnopomarańczowa/ciemnopomarańczowa nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa, twarda, rozmiar „0”, z grubą i cienką białą linią na korpusie i grubą i cienką białą linią na wieczku. Kapsułka zawiera 12 białych do białawych, okrągłych, dwuwypukłych, peletek powlekanych po 12,5 mg każda.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów ciężkiej depresji.
Zapobieganie nawrotom epizodów ciężkiej depresji.
Leczenie zespołu lęku uogólnionego.
Leczenie zespołu lęku społecznego.
Leczenie zespołu lęku napadowego, z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody ciężkiej depresji

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Venlabax MR wynosi 75 mg, raz na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują na początkową dawkę 75 mg na dobę korzystne może być zwiększanie dawki aż do maksymalnej dawki wynoszącej 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach 2 tygodniowych lub dłuższych. Ze względu na nasilenie objawów może być wskazane szybsze zwiększanie dawki, ale w odstępach nie krótszych niż 4 dni.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem dawki, dawkę należy zwiększać wyłącznie po wcześniejszym dokonaniu oceny klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać odpowiednio długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy dokonywać okresowej oceny indywidualnych przypadków. Leczenie długoterminowe może być również zalecane w celu zapobiegania nawrotom epizodów ciężkiej depresji. W większości przypadków w zapobieganiu nawrotom epizodów ciężkiej depresji zalecana jest taka sama dawka, jaką stosuje się do leczenia aktualnego epizodu.

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

Zespół lęku uogólnionego

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Venlabax MR to 75 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują na leczenie początkową dawką 75 mg na dobę korzyść może przynieść zwiększanie dawki aż do maksymalnej dawki wynoszącej 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach 2 tygodniowych lub dłuższych.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem dawki, dawkę należy zwiększać wyłącznie po wcześniejszym dokonaniu oceny klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką.

Leczenie powinno trwać odpowiednio długo, zwykle jest to kilka miesięcy lub dłużej. Efekty leczenia należy oceniać regularnie, w każdym przypadku indywidualnie.

Zespół lęku społecznego

Zalecana dawka produktu leczniczego Venlabax MR to 75 mg raz na dobę. Nie ma dowodów na to, że większe dawki przynoszą jakiegokolwiek dodatkowe korzyści.

Jednak u niektórych pacjentów, którzy nie reagują na leczenie początkową dawką 75 mg na dobę, rozważyć można zwiększanie dawki aż do maksymalnej dawki wynoszącej 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach 2 tygodniowych lub dłuższych.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem dawki, dawkę należy zwiększać wyłącznie po wcześniejszym dokonaniu oceny klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką.

Leczenie powinno trwać odpowiednio długo, zwykle jest to kilka miesięcy lub dłużej. Efekty leczenia należy oceniać regularnie, w każdym przypadku indywidualnie.

Zespół lęku napadowego

Zaleca się stosowanie 37,5 mg na dobę wenlafaksyny przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują na leczenie dawką 75 mg na dobę korzyść może przynieść zwiększenie dawki aż do maksymalnej dawki wynoszącej 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach 2 tygodniowych lub dłuższych.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem dawki, dawkę należy zwiększać wyłącznie po wcześniejszym dokonaniu oceny klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką.

Leczenie powinno trwać odpowiednio długo, zwykle jest to kilka miesięcy lub dłużej. Efekty leczenia należy oceniać regularnie, w każdym przypadku indywidualnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki wenlafaksyny jedynie ze względu na wiek pacjenta. Należy jednak zachować ostrożność lecząc pacjentów w podeszłym wieku (np. z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek, możliwość zachodzących z wiekiem zmian powinowactwa i wrażliwości na neuroprzekaźniki). Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a pacjentów należy poddać wnikliwej obserwacji, gdy konieczne jest zwiększenie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania wenlafaksyny u dzieci i młodzieży.

Kontrolowane badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi nie wykazały skuteczności i nie potwierdziły zasadności stosowania wenlafaksyny u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby na ogół należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50 %. Jednak z uwagi na różnice osobnicze dotyczące klirensu, konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Dane dotyczące ciężkiego zaburzenia czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki o ponad 50 %. W terapii pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z leczenia.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Chociaż u pacjentów, u których przesączanie kłębuszkowe (GFR) wynosi między 30-70 ml/min, nie ma konieczności zmiany dawkowania, zalecane jest zachowanie ostrożności. U pacjentów wymagających hemodializy oraz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR <30 ml/min), dawkę należy zmniejszyć o 50 %. Z uwagi na różnice międzyosobnicze dotyczące klirensu, konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia wenlafaksyną

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. Kończąc leczenie wenlafaksyną, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej jeden do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu leczenia u pacjenta wystąpią objawy, których on nie toleruje, można rozważyć powrót do poprzedniej dawki. Następnie można kontynuować zmniejszanie dawki, ale należy to robić bardziej stopniowo.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Venlabax MR w trakcie posiłku, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem, nie wolno ich dzielić, rozgniatać, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci leczeni wenlafaksyną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu mogą przejść na leczenie wenlafaksyną w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w najbliższej równoważnej dawce dobowej. Na przykład, wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu 37,5 mg podawanych dwa razy na dobę można zamienić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o

przedłużonym uwalnianiu 75 mg podawanych raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO), z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie lub hipertermia. Nie wolno rozpoczynać podawania wenlafaksyny przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO.

Leczenie wenlafaksyną należy przerwać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleceń i samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu osiągnięcia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku tygodniach leczenia lub później, pacjentów należy wnikliwie obserwować do czasu uzyskania takiej poprawy. Zgodnie z powszechnym doświadczeniem klinicznym, ryzyko samobójstwa może zwiększyć się w początkowej fazie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w przypadku których przepisuje się wenlafaksynę, mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, stany te mogą występować jednocześnie z epizodem ciężkiej depresji. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z myślami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczne skłonności samobójcze, wykazują większe ryzyko wystąpienia myśli lub prób samobójczych, i w trakcie leczenia powinni być wnikliwie obserwowani. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko występowania zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka i w jego początkowej fazie oraz podczas zwiększania dawki powinna towarzyszyć wnikliwa obserwacja pacjentów. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Venlabax MR nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze), wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży dotyczących rozwoju, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych działających serotonergicznie, w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić stan potencjalnie zagrażający życiu zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi mieć wpływ na serotonergiczny układ neurotransmiterów (w tym tryptanów, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), litu, sybutraminy, ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*], fentanylu i jego pochodnych, tramadolu, dekstrometofanu, tapentadolu, petydyny, metadonu i pentazocyny), z produktami leczniczymi, zaburzającymi metabolizm serotoniny takimi jak inhibitory MAO (np. błąkit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu), z lekami przeciwpсихотycznymi lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermia), zmiany nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Zespół serotoninowy w najbardziej ostrej postaci może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny i obejmuje hipertermię, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego z możliwymi gwałtownymi zaburzeniami czynności życiowych, a także zaburzenia świadomości.

Jeżeli jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i innego leku oddziałującego na układy neurotransmiterów serotonergicznych i dopaminergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się dokładną obserwację pacjenta, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i prekursorów serotoniny (takich jak suplementy tryptofanu).

Jaskra z wąskim kątem przesączania

W związku ze stosowaniem wenlafaksyny może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się wnikliwą obserwację pacjentów, u których występuje podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe lub pacjentów, u których występuje ryzyko jaskry ostrej zamykającego się kąta (jaskra z wąskim kątem przesączania).

Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w trakcie stosowania wenlafaksyny często notowano przypadki wzrostu ciśnienia tętniczego, zależnego od dawki. Po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiło kilka przypadków znacznego podwyższenia ciśnienia krwi wymagającego natychmiastowego leczenia. Przed przystąpieniem do leczenia należy wyrównać występujące u pacjenta nadciśnienie, a w trakcie leczenia wnikliwie obserwować wszystkich pacjentów w kierunku występowania podwyższonego ciśnienia krwi. Należy regularnie badać ciśnienie krwi, po rozpoczęciu leczenia oraz po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których objawy choroby podstawowej mogą się nasilić z powodu podwyższonego ciśnienia, np. te związane z zaburzoną czynnością serca.

Częstość pracy serca

Może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie podczas stosowania większych dawek. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których objawy choroby podstawowej mogą się nasilić z powodu przyspieszonej czynności serca.

Choroba serca i ryzyko niemierności

Nie oceniano stosowania wenlafaksyny u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego lub z niestabilną chorobą serca. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT, *torsade de pointes*, tachykardię komorową oraz śmiertelne przypadki niemierności w trakcie stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów u których występowały inne czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT/*torsade de pointes*. Przed

przepisaniem wenlafaksyny pacjentom z dużym ryzykiem ciężkiej niemiarowości lub wydłużeniem odstępu QT należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, leczenie wenlafaksyną należy wprowadzać z zachowaniem ostrożności u wszystkich pacjentów z drgawkami w wywiadzie, a pacjenci powinni być wnikliwie obserwowani. U wszystkich pacjentów, u których wystąpią drgawki leczenie należy przerwać.

Hiponatremia

Przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) mogą wystąpić w trakcie stosowania wenlafaksyny. Przypadki te najczęściej odnotowywano u pacjentów z niedoborem płynów w organizmie lub u pacjentów odwodnionych. Na większe ryzyko narażone są osoby w podeszłym wieku, pacjenci otrzymujący leki moczopędne oraz pacjenci z niedoborem płynów w organizmie, wynikającym z innej przyczyny.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzenia czynności płytek krwi. Krwawienia związane z przyjmowaniem SSRI i SNRI obejmowały siniaki, krwiaki, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-jelitowe wybroczyny do zagrażających życiu. Ryzyko krwawienia może być zwiększone u pacjentów przyjmujących wenlafaksynę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, stosując wenlafaksynę należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne.

Stężenie cholesterolu w surowicy

Klinicznie znaczące zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy odnotowano u 5,3% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 0,0% pacjentów otrzymujących placebo przez co najmniej 3 miesiące w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Należy uwzględnić pomiary stężenia cholesterolu w surowicy w trakcie długotrwałego leczenia.

Stosowanie w skojarzeniu z lekami wspomagającymi odchudzanie

Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności leczenia wenlafaksyną w skojarzeniu z lekami wspomagającymi odchudzanie, w tym z fenterminą. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny chlorowodoru oraz produktów odchudzających. Wenlafaksyna stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami nie jest wskazana w leczeniu nadwagi.

Stan maniakalny i (lub) łagodny stan maniakalny

U niewielkiej liczby pacjentów z zaburzeniami nastroju przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, opisywano przypadki manii i (lub) hipomanii. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, wenlafaksynę należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Agresja

U niewielkiej liczby pacjentów, którzy otrzymywali leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić agresja. Odnotowano ją po rozpoczęciu leczenia, zmianie dawki oraz po odstawieniu produktu.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podając wenlafaksynę pacjentom z agresją w wywiadzie.

Przerwanie leczenia

Objawy z odstawienia po zakończeniu leczenia występują często, szczególnie po nagłym jego przerwaniu (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych po zakończeniu leczenia (w trakcie zmniejszania i po zmniejszeniu dawki) występowały u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i u około 17% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia jest zależne od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i stosowanych dawek oraz tempa zmniejszania dawki. Najczęściej opisywanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy. Na ogół reakcje te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, choć u niektórych pacjentów nasilenie może być duże. Zwykle występują w ciągu kilku pierwszych dni po zakończeniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu takich objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli przyjęcie dawki produktu. Na ogół objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą się utrzymywać dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego kończąc leczenie, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, zgodnie z potrzebami pacjenta (patrz punkt 4.2).

Akatyzja i (lub) niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub stresującym niepokojem oraz potrzebą poruszania się często z towarzyszącą niemożnością siedzenia lub stania w bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska największe jest w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Suchość błon śluzowych jamy ustnej

Suchość błon śluzowych jamy ustnej obserwowano u 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to zwiększać ryzyko próchnicy i pacjentów należy poinformować o konieczności zachowania odpowiedniej higieny jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą podawanie leków z grupy SSRI lub wenlafaksyny może zmienić kontrolę glikemii. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO)

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO

Stosowanie wenlafaksyny w skojarzeniu z nieodwracalnymi nieselektywnymi inhibitorami MAO jest przeciwwskazane. Nie wolno rozpoczynać leczenia wenlafaksyną przez co najmniej 14 dni po zakończeniu przyjmowania nieodwracalnego nieselektywnego inhibitora MAO. Wenlafaksynę należy odstać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, skojarzenie wenlafaksyny i odwracalnego, selektywnego inhibitora MAO, takiego jak moklobemid, nie jest zalecane. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO można zastosować krótszy okres odstawiania leku niż 14 dni przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną. Zaleca się odstawienie wenlafaksyny co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.4).

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Linezolid – antybiotyk – jest słabym odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u pacjentów, którym podano wenlafaksynę bezpośrednio po zaprzestaniu stosowania inhibitora MAO lub leczenie inhibitorem MAO rozpoczynano bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Reakcje te obejmowały: drżenie, mioklonie, obfite pocenie, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych serotoninergicznych, w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w razie jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą wywierać wpływ na serotoninergiczny układ neurotransmiterów (w tym tryptanów, leków z grupy SSRI, SNRI, litu, sybutraminy, tramadolu lub ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*], fentanylu i jego pochodnych, tramadolu, dekstrometorfanu, tapentadolu, petydyny, metadonu i pentazocyny), z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami MAO, np. błąkit metylenowy) lub z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu), lub z lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W przypadku wyraźnych wskazań klinicznych do jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z lekami z grupy SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoniny (tryptan), zaleca się wnikliwą obserwację pacjenta, szczególnie na początku leczenia oraz podczas zwiększania dawki. Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje działające na OUN

Ryzyko stosowania wenlafaksyny razem z innymi substancjami działającymi na OUN nie było systematycznie oceniane. W konsekwencji zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego stosowania wenlafaksyny i innych substancji działających na OUN.

Etanol

Wykazano, że wenlafaksyna nie nasila działania etanolu powodującego zaburzenie funkcji umysłowych i motorycznych. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji wywierających wpływ na OUN, pacjentów należy pouczyć, aby unikali spożywania alkoholu.

Leki wydłużające odstęp QT

Ryzyko wydłużenia odstępu QT i/lub zaburzeń komorowych rytmu serca (np. *torsade do pointes*) jest większe podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Istotne klasy to:

- leki przeciwartmicyjne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna),
- niektóre makrolidy (np. erytromycyna),
- niektóre leki przeciwhistaminowe,
- niektóre leki z grupy chinolonów (np. moksyflokscyna).

Powyższa lista nie jest pełna. Należy unikać innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że mogą znacząco zwiększać odstęp QT.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych - Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Badania izoenzymów *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina) i CYP2C9 (tolbutamid) lub CYP2C19 (diazepam) w warunkach *in vivo*.

Wpływ innych produktów leczniczych na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

W badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem ketokonazolu u pacjentów o intensywnym (IM) i powolnym (PM) metabolizmie z udziałem cytochromu CYP2D6 wykazano większą wartość AUC wenlafaksyny (odpowiednio 70% i 21% u pacjentów IM i PM) i O-demetylowenlafaksyny (odpowiednio 33% i 23% u pacjentów IM i PM) po przyjęciu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, worykonazolu, posakonazolu, ketokonazolu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leczenie pacjentów obejmuje jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 i wenlafaksyny.

Wpływ wenlafaksyny na inne produkty lecznicze

Lit

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

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamenu ani jego czynnego metabolitu – dezmetylodiazepamenu. Diazepam nie wydaje się wpływać na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny. Nie wiadomo, czy istnieją interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne z innymi benzodiazepinami.

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływała na farmakokinetykę imipraminy ani 2-OH-imipraminy. Odnotowano zależne od dawki zwiększenie wartości AUC 2-OH-dezypraminy (2,5 do 4,5 razy), gdy podawano 75 mg do 150 mg wenlafaksyny na dobę. Imipramina nie miała wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu wenlafaksyny z imipraminą.

Haloperydol

W badaniach farmakokinetycznych z zastosowaniem haloperydolu obserwowano 42% zmniejszenie całkowitego klirensu po podaniu doustnym, 70% wzrost wartości AUC, 88% wzrost wartości C_{max} , jednak bez zmiany wartości okresu półtrwania haloperydolu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów leczonych jednocześnie haloperydolem i wenlafaksyną. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Risperidon

Wenlafaksyna powodowała zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale nie miała znaczącego wpływu na profil farmakokinetyczny całkowitej frakcji czynnej (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Równoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40% i niezmienną stężenie w osoczu jego czynnego metabolitu α -hydroksyprololu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyki wenlafaksyny ani jej czynnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu wenlafaksyny z metoprololem.

Indynawir

Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem indynawiru wykazało 28% zmniejszenie wartości AUC i 36% zmniejszenie wartości C_{max} indynawiru. Indynawir nie miał wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano nieplanowane ciąże u osób przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia wenlafaksyną. Nie ma żadnych dowodów na to, że wenlafaksyna wchodzi w interakcję z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, ponieważ takie badania nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Wenlafaksynę można stosować u kobiet w ciąży jedynie, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI /SNRI), u noworodków mogą wystąpić objawy z odstawienia, jeżeli matka stosuje wenlafaksynę podczas ciąży. U niektórych noworodków poddanych działaniu wenlafaksyny pod koniec trzeciego trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania karmienia przez sondę, wspomaganie oddychania lub przedłużonej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić od razu po urodzeniu.

Badania epidemiologiczne wykazały, że stosowanie leków z grupy SSRI w czasie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. PPHN, *persistent pulmonary hypertension of the newborn*). Chociaż nie wykonano badań wskazujących na związek PPHN z podawaniem leków z grupy SNRI, to nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka podczas stosowania produktu Venlabax MR, biorąc pod uwagę mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Następujące objawy można obserwować u noworodków, jeżeli matka stosowała leki z grupy SSRI/SNRI w późnym okresie ciąży: drażliwość, drżenie, niedociśnienie tętnicze, uporczywy płacz oraz zaburzenia ssania lub snu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub objawami związanymi ze stosowaniem leku. W większości przypadków powyższe komplikacje obserwowano natychmiast lub w ciągu 24 godzin po urodzeniu.

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej czynny metabolit – O-demetylowenlafaksyna są wydzielane z mlekiem matki. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zanotowano przypadki płaczu, rozdrażnienia, zaburzenia rytmu snu u niemowląt karmionych piersią, których matki stosowały wenlafaksynę. U tych dzieci, zaobserwowano objawy analogiczne do objawów po odstawieniu produktu leczniczego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Dlatego należy podjąć decyzję czy kontynuować karmienie/zaprzestać karmienia piersią albo czy kontynuować leczenie/zaprzestać leczenia produktem Venlabax MR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym zarówno samce jak i samice szczurów były narażone na działanie O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane (patrz punkt 5.3) .

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Każdy lek wpływający na procesy psychiczne może zaburzać osąd, myślenie i zdolności motoryczne. Dlatego też pacjentów otrzymujących wenlafaksynę należy ostrzec o możliwości wystąpienia zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi (>1/10) działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych są nudności, suchość błon śluzowych jamy ustnej, ból głowy i nadmierne pocenie (również nocą).

Lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania sklasyfikowano w następujący sposób: 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 $<1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, anemia aplastyczna, neutropenia i pancytopenia)
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny – SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu			Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		Splątanie, depersonalizacja,	Omamy, derealizacja,	Mania	Myśli i zachowania samobójcze*

		anorgazmia, zmniejszone libido, nerwowość, bezsenna, senność, niezwykłe sny	pobudzenie, nienaturalne orgazmy (u kobiet), apatia, hipomania, bruksizm		delirium, agresja**
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy ***	Senność, drżenie, parestezje, hipertonia	Aketycja/ pobudzenie psychoruchowe, omdlenie, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji i równowagi, zaburzenia smaku	drgawki	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskinezja), późne dyskinezy
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji			Jaskra z zamkniętym kątem przesączenia
Zaburzenia ucha i błędniaka		Szumy uszne			Zawroty głowy pochodzenia błędniakowego
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Tachykardia		Migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym <i>torsade de pointes</i>)
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (głównie zaczerwienienie twarzy)	Niedociśnienie ortostatyczne		Niedociśnienie, krwawienia (krwawienie z błony śluzowej)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie	Duszność		Eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, suchość w ustach	Wymioty, biegunka, zaparcia	Krwawienie z żołądka i jelit		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie (również nocą)		Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło, wybroczyny, wysypka, łysienie		Zespół Stevensa- Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno- rozpływna naskórka, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria (bolesne oddawanie moczu,	Zatrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu	

		głównie trudność w rozpoczęciu mikcji), częstomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia miesiączkowania związane z nasilonym krwawieniem lub nieregularnym krwawieniem (np. metrorrhagia, menorrhagia), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, uczucie zmęczenia, dreszcze			
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenie cholesterolu we krwi	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała		Wydłużenie odcinka QT na elektrokardiogramie, wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi

** Podczas leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po jego zakończeniu występowały przypadki myśli samobójczych lub zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

** Patrz punkt 4.4.

* **Jak wynika z danych zebranych z badań klinicznych, częstość występowania bólu głowy po przyjęciu wenlafaksyny i placebo była podobna.

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia wenlafaksyną (zwłaszcza nagłe) zwykle prowadzi do objawów z odstawienia. Najczęściej występującymi objawami z odstawienia były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, zawroty głowy, ból głowy i objawy przypominające grypę. Na ogół reakcje te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie; jednak u niektórych pacjentów mogą być nasilone i (lub) długotrwałe. Z tego powodu, kiedy leczenie wenlafaksyną nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

W pediatrycznych badaniach klinicznych obserwowano myśli samobójcze. Stwierdzono również zwiększoną liczbę przypadków wrogości i, zwłaszcza w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, samookaleceń.

Najczęściej u dzieci i młodzieży obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa i bóle mięśniowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu wenlafaksyny do leczenia zgłaszano przedawkowanie głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przedawkowaniem były: tachykardia, zmiany stanu świadomości (wahające się od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki oraz wymioty. Inne zgłaszane działania obejmują zmiany w zapisie EKG (np. wydłużenie odcinka QT, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużenie odcinka QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i zgon.

Jak wynika z raportu dotyczącego badań retrospektywnych, przedawkowanie wenlafaksyny może być związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu niż po przedawkowaniu leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, ale mniejszym niż w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne wykazały u pacjentów leczonych wenlafaksyną zwiększone ryzyko popełnienia samobójstwa, większe niż u pacjentów, którzy stosują leki z grupy SSRI. W przypadku przedawkowania, nie wiadomo na ile przypadki śmiertelne można przypisać działaniu toksycznemu wenlafaksyny. Aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania należy przepisywać pacjentom na recepcie najmniejszą ilość produktu leczniczego, umożliwiającą prawidłowe leczenie.

Zalecane leczenie

Wskazane jest ogólne postępowanie podtrzymujące i objawowe; należy monitorować rytm serca i inne ważne parametry życiowe. W razie ryzyka aspiracji, nie zaleca się wywoływania wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane, jeżeli zostanie przeprowadzone wkrótce po przyjęciu leku lub u pacjentów z objawami klinicznymi. Zastosowanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znana swoista odtrutka dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi jest związany ze zwiększeniem aktywności neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit – O-demetylowenlafaksyna (ODV) – są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej czynny metabolit zmniejszają reaktywność receptora β -adrenergicznego zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po wielokrotnym podaniu. Wenlafaksyna i ODV mają bardzo podobny ogólny wpływ na wychwyty zwrotne neuroprzekaźników i ich wiązanie z receptorami.

Wenlafaksyna nie wykazuje praktycznie żadnego powinowactwa *in vitro* do receptorów muskarynowych, cholinergiczych, H_1 -histaminowych i α_1 -adrenergicznych w mózgach szczurów.

Działanie farmakologiczne na te receptory może być związane z różnego rodzaju działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwcholinergiczne, sedatywne i wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie wykazuje działania hamującego na aktywność monoaminooksydazy (MAO).

Badania *in vitro* wykazały, że wenlafaksyna nie wykazuje praktycznie żadnego powinowactwa do receptorów wrażliwych na benzodiazepiny i opioidy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody ciężkiej depresji

Skuteczność wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów ciężkiej depresji potwierdzono w pięciu randomizowanych krótkoterminowych (trwających od 4 do 6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem dawek do 375 mg/dobę. Skuteczność wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu epizodów ciężkiej depresji ustalono w dwóch krótkoterminowych (trwających 8 i 12 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo, obejmujących zakres dawek od 75 do 225 mg/dobę.

W jednym długotrwałym badaniu dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, u których wystąpiła odpowiedź w trakcie 8-tygodniowego otwartego badania z zastosowaniem wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg), przydzielono losowo do grupy kontynuującej badanie z zastosowaniem tej samej dawki wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu lub do grupy otrzymującej placebo i obserwowano pod kątem nawrotu przez 26 tygodni.

W drugim dłuższym badaniu wykazano skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom epizodów depresji przez 12 miesięcy w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów hospitalizowanych z nawrotami epizodów ciężkiej depresji, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wenlafaksyną (100 do 200 mg/dobę, dwa razy na dobę) podczas ostatniego epizodu depresji.

Zespół lęku uogólnionego

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zespołu lęku uogólnionego (GAD – ang. *generalised anxiety disorders*) wykazano w dwóch 8-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, z ustaloną dawką (75 do 225 mg/dobę), jednym 6-miesięcznym badaniem kontrolowanym placebo, z ustaloną dawką (75 do 225 mg/dobę) oraz jednym 6-miesięcznym badaniem kontrolowanym placebo, ze zmienną dawką (37,5, 75 i 150 mg/dobę) przeprowadzonych u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

Podczas gdy wykazano również korzyść ze stosowania dawki 37,5 mg/dobę w porównaniu z placebo, skuteczność nie była tak jednoznaczna jak większych dawek.

Zespół lęku społecznego

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zespołu lęku społecznego wykazano w czterech 12-tygodniowych wielośrodkowych badaniach kontrolowanych placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi, ze zmienną dawką, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz w jednym 6-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi ze zmienną i (lub) z ustaloną dawką, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg/dobę. W 6-miesięcznym badaniu nie wykazano większej skuteczności w grupie otrzymującej dawki 150 do 225 mg/dobę w porównaniu z grupą otrzymującą 75 mg/dobę.

Zespół lęku napadowego

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zespołu lęku napadowego wykazano w dwóch 12-tygodniowych wielośrodkowych badaniach kontrolowanych placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych u leczonych ambulatoryjnie dorosłych pacjentów z zespołem lęku napadowego, z agorafobią lub bez agorafobii. Początkowa

dawka w badaniach dotyczących zespołu lęku napadowego wynosiła 37,5 mg/dobę przez 7 dni. Pacjenci otrzymywali ustalone dawki wynoszące 75 lub 150 mg/dobę w jednym badaniu i 75 lub 225 mg/dobę w drugim badaniu.

Skuteczność wykazano również w jednym długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi, dotyczącym długoterminowego bezpieczeństwa, skuteczności i zapobieganiu nawrotom u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie, którzy zareagowali na otwartą fazę leczenia. Kontynuowano podawanie pacjentom takiej samej dawki wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu jaką otrzymywali na końcu otwartej fazy badania (75, 150 lub 225 mg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do czynnego metabolitu – O-dezmetylewenlafaksyny (ODV). Średni okres półtrwania \pm SD w osoczu wenlafaksyny i ODV wynosi odpowiednio 5 ± 2 godziny i 11 ± 2 godziny. Stężenia wenlafaksyny i ODV w stanie stacjonarnym są osiągnięte w ciągu 3 dni po wielokrotnym podaniu dawki doustnej. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 mg do 450 mg/dobę.

Wchłanianie

Co najmniej 92% wenlafaksyny jest wchłaniane po doustnym podaniu dawki w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Całkowita dostępność biologiczna wynosi 40-45% z uwagi na metabolizm przedukładowy. Po podaniu wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu maksymalne stężenia w osoczu wenlafaksyny i ODV są osiągnięte odpowiednio w ciągu 2 i 3 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia w osoczu wenlafaksyny i ODV są osiągnięte odpowiednio w ciągu 5,5 godzin i 9 godzin. Po podaniu jednakowych dawek dobowych wenlafaksyny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu lub kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, ta ostatnia zapewnia wolniejsze tempo wchłaniania, ale jednakowy stopień wchłaniania w porównaniu do tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* i *in vivo* dowodzą, że wenlafaksyna podlega biotransformacji do jej głównego czynnego metabolitu – ODV przy udziale CYP2D6. Badania *in vitro* i *in vivo* dowodzą, że wenlafaksyna jest też metabolizowana do innego, mniej czynnego metabolitu – N-demetylowenlafaksyny, przy udziale CYP3A4. Badania *in vitro* i *in vivo* dowodzą, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 ani CYP3A4.

Wydalenie

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Wiek i płeć nie mają znaczącego wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani ODV.

Pacjenci szybko/wolno metabolizujący przy udziale CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest większe u pacjentów wolno metabolizujących przy udziale CYP2D6 niż u tych wykazujących szybki metabolizm. Ponieważ całkowita ekspozycja (AUC) wenlafaksyny i ODV jest podobna u obu grup tych pacjentów, nie ma konieczności ustalania różnych schematów dawkowania dla każdej z nich.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stopnia A (łagodne zaburzenie czynności wątroby) i stopnia B w skali Child-Pugh (umiarkowane zaburzenie czynności wątroby) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były dłuższe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby. Klirens po podaniu doustnym zarówno wenlafaksyny jak i ODV był mniejszy. Zanotowano znaczące różnice międzyosobnicze. Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był dłuższy o około 180%, a klirens zmniejszył się o około 57% w porównaniu do zdrowych pacjentów, podczas gdy okres półtrwania ODV w fazie eliminacji wydłużył się o około 142%, a klirens zmniejszył o około 56%. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów wymagających hemodializy konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące stosowania wenlafaksyny u szczurów i myszy nie wykazały działania rakotwórczego. Nie wykazano działania mutagennego w szeroko zakrojonych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję wykazały u szczurów zmniejszenie masy ciała noworodków, zwiększenie liczby martwych urodzeń oraz zwiększenie umieralności noworodków w ciągu pierwszych 5 dni karmienia. Przyczyna zgonów jest nieznaną. Działania te wystąpiły po dawce 30 mg/kg/dobę, 4-krotności dobowej dawki stosowanej u ludzi, wynoszącej 375 mg wenlafaksyny (w przeliczeniu na mg/kg mc.). Dawka, która nie powodowała tych skutków, stanowiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznaną.

Zmniejszenie płodności obserwowano w badaniu, w którym zarówno samce jak i samice szczurów były narażone na działanie ODV. Były to dawki około 1 do 2 razy większe od dawki wenlafaksyny u ludzi, wynoszącej 375 mg/dobę. Znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

37,5 mg:
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 90
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki
Etyloceluloza 7 cP
Kopowidon

Skład wieczka kapsułki 37,5 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna

Skład korpusu kapsułki 37,5 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

Tusz czerwony (TekPrint SB – 1033 Red Ink) o składzie: szelak, etanol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czerwony (E 172))

75 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 90
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Etyloceluloza 7 cP
Kopowidon

Skład wieczka i korpusu kapsułki 75 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

Tusz czerwony (TekPrint SB – 1033 Red Ink) o składzie: szelak, etanol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czerwony (E 172))

150 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 90
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Etyloceluloza 7 cP
Kopowidon

Skład wieczka i korpusu kapsułki 150 mg

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

Tusz biały (TekPrint SB – 0007P white Ink) o składzie: szelak, etanol bezwodny, alkohol izopropylowy, butanol, glikol propylenowy, sodu wodorotlenek, powidon K 16, tytanu dwutlenek (E 171))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/ACLAR/Aluminium

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Opakowanie zawiera:

37,5 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 kapsułek

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

150 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 kapsułek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

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

37,5 mg: Pozwolenie nr 21045

75 mg: Pozwolenie nr 21046

150 mg: Pozwolenie nr 21047

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

12.03.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.01.2016