# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prefaxine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 75 mg wenlafaksyny w postaci chlorowodorku wenlafaksyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Cieliste, nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 0) z nadrukiem VEN na wieczku i 75 na części dolnej, zawierające dwie okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.
Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.
Leczenie fobii społecznej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji
Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. Jeśli jest to uzasadnione klinicznie z powodu ciężkości objawów, dawkę można zwiększać w krótszych odstępach, ale nie poniżej 4 dni.

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

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długookresowa terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy po remisji.

Fobia społeczna

Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Brak jest dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.
Jednakże, w przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, należy rozważyć zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

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

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Jednakże należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekaźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę a pacjentów trzeba uważnie obserwować, gdy wymagane jest zwiększenie dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4.8)

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki zazwyczaj o 50%. Jednakże ze względu na osobniczą zmienność klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności oraz rozważenie zmniejszenia dawki o ponad 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.

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

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu terapii wenlafaksyną
Należy unikać nagłego odstawiania. W przypadku przerwania terapii wenlafaksyną zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez co najmniej 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane objawy, należy rozważyć powrót do poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale bardziej stopniowo.

Podanie doustne

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

Pacjentów otrzymujących tabletki wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu można przestawić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, przy dobraniu dawki równoważnej. Na przykład, pacjentów przyjmujących tabletki wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu 37,5 mg dwa razy na dobę, można przestawić na wenlafaksynę w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu 75 mg raz na dobę.
Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.

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

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby
Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest wenlafaksyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

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

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zmiany dawki, pacjentów należy starannie nadzorować, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu Prefaxine nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli, pomimo tego, ze względu na wskazania kliniczne podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować celem wykrycia objawów samobójczych.
Ponadto, brak jest danych dotyczących długookresowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Zespół serotoninowy
W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie, jak w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych substancji, takich jak IMAO, mogących wpływać na system neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jaskra z wąskim kątem przesączania
Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ścisłe monitorowanie pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciśnienie krwi
U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy opanować istniejące nadciśnienie. Ciśnienie krwi należy okresowo sprawdzać, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

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

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzenia rytmu serca należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki
W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Pacjentów tych należy ściśle monitorować. W przypadku pojawienia się drgawek leczenie należy przerwać.

Hiponatremia
W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Obserwowano to częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne i innych pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

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

Cholesterol w surowicy krwi
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku długotrwałego leczenia należy rozważyć oznaczanie stężenia cholesterolu w surowicy krwi.

Jednoczesne podawanie ze środkami zmniejszającymi masę ciała
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu ze środkami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i środków zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w obniżaniu masy ciała w monoterapii ani z innymi produktami.

Mania/hipomania
U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju, którzy przyjmowali leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.

Zachowania agresywne
U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszano je podczas rozpoczynania leczenia, zmiany dawki i przerywania leczenia.

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

Przerwanie leczenia
W przypadku przerwania leczenia objawy odstawienne występują często, zwłaszcza, gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od różnych czynników, w tym od długości leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawiennych należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy. Zazwyczaj, objawy te mają łagodny do umiarkowanego charakter, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienne zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy

przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj, objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 4.2).

Akatyzja/niepokój psychoruchowy
Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatyzji charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub męczącym niepokojem oraz potrzebą ruchu powiązaną często z niemożnością siedzenia lub stania w miejscu. Stan ten najczęściej występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Suchość w ustach
Suchość w ustach jest zgłaszana przez 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)
*Nieodwracalne, nieselektywne IMAO*
Nie należy stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez okres co najmniej 14 dni od zakończenia podawania nieodwracalnych IMAO. Stosowanie IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkt 4.3 i 4.4).

*Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (moklobemid)*
W związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego, jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi, selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid, jest przeciwwskazane. Po zakończeniu leczenia odwracalnym IMAO, przerwa przed rozpoczęciem stosowania wenlafaksyny może być krótsza niż 14 dni. Stosowanie odwracalnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkt 4.4)

*Odwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (linezolid)*
Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.3).
Opisywano przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie po zakończeniu leczenia IMAO albo gdy leczenie IMAO rozpoczęto bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Działania niepożądane obejmowały drżenia mięśni, skurcze miokloniczne, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Zespół serotoninowy
Tak, jak w przypadku innych produktów działających serotoninergicznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi środkami mogącymi oddziaływać na system serotoninergicznych neuroprzekaźników [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), lit, sybutramina, tramadol lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum)*], z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (włączając IMAO) lub prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu).
Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptan) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawkowania. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje działające na OUN
Ryzyko stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN nie było systematycznie oceniane. Dlatego też, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN.

Etanol
Wenlafaksyna nie nasila zaburzeń funkcji umysłowych i motorycznych wywołanych przez etanol. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji działających na OUN, należy zalecić pacjentom aby unikali picia alkoholu w czasie stosowania wenlafaksyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny
*Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)*
Badania farmakokinetyki ketokonazolu z ekstensywnymi (ang. EM) i słabymi metabolizerami (ang. PM) CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny.
Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych
*Lit*
Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i litu może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego (patrz: Zespół serotoninowy).

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

*Imipramina*
Wenlafaksyna nie wpływa na farmakokinetykę imipraminy ani 2-hydroksyimipraminy. Odnotowano zależne od dawki zwiększenie 2,5 do 4,5 raza wartości AUC 2-hydroksydezypraminy podczas podawania wenlafaksyny w dawce od 75 do 150 mg na dobę. Imipramina nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i imipraminy.

*Haloperydol*
Badania farmakokinetyki z haloperydolem wykazały zmniejszenie o 42% całkowitego klirensu po podaniu doustnym, zwiększenie wartości AUC o 70%, zwiększenie wartości $C_{max}$ o 88%, ale brak zmiany okresu półtrwania dla haloperydolu. Należy wziąć to pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania haloperydolu i wenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

*Rysperydon*
Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale tylko nieznacznie oddziaływuje na profil farmakokinetyczny całkowitej frakcji aktywnej (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

*Metoprolol*
Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych zwiększenie stężenia metoprololu w

osoczu krwi o około 30-40%, podczas gdy stężenie aktywnego metabolitu α-hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny.
Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

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

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI), także stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem może wywołać objawy odstawienne u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły komplikacje wymagające zastosowania wspomagania oddychania, karmienia przez zgłębnik lub długotrwałej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI) w ciąży, szczególnie później, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Chociaż nie przeprowadzono badań potwierdzających związek PPHN z leczeniem SSRI, nie można wykluczyć ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Prefaxine, biorąc pod uwagę mechanizm działania (hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny).

Jeżeli stosowano SSRI lub SNRI pod koniec ciąży, u noworodków mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, nieustający płacz oraz trudności ze ssaniem lub snem. Objawy te mogą wynikać z działania serotoninergicznego albo z narażenia na lek. W większości przypadków powikłania te obserwuje się natychmiast lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

Laktacja
Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia produktem Prefaxine, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Prefaxine.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Każdy produkt leczniczy działający na procesy psychiczne może zaburzać proces oceny, myślenie oraz zdolności motoryczne. Dlatego pacjentów przyjmujących wenlafaksynę należy ostrzec przed możliwością zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.

**4.8 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/10) podczas badań klinicznych należały nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).
Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.
Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** | **Rzadko** | **Częstość nieznana** |
|---|---|---|---|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Wybroczyny, krwawienia z przewodu pokarmowego | | Krwawienie z błon śluzowych, wydłużony czas krwawienia, małopłytkowość, nieprawidłowy skład krwi (w tym granulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia i pancytopenia) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie masy ciała | Zwiększenie masy ciała | | Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, hiponatremia, zapalenie wątroby, zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), zwiększone stężenie prolaktyny we krwi |
| Zaburzenia układu nerwowego | Suchość w ustach (10%), ból głowy (30,3%)* | Niezwykłe sny, obniżone libido, zawroty głowy, wzmożone napięcie mięśniowe (hipertonia), | Apatia, omamy, skurcze mioklioniczne mięśni, pobudzenie, zaburzenia koordynacji i równowagi | Akatyzja /niepokój psychoruchowy, drgawki, reakcje maniakalne | Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), zespół serotoninowy majaczenie, reakcje pozapirami- |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | bezsenność, nerwowość, parestezje, uspokojenie polekowe, drżenie, stan splątania, depersonaliza-cja | | | dowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna, myśli i zachowania samobójcze** |
| Zaburzenia narządów zmysłów | | Zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia | Zaburzenia smakowe, szum w uszach | | Jaskra z zamkniętym kątem przesączania |
| Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe | | Nadciśnienie, rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia gorąca / nagłe zaczerwie-nienie), kołatanie serca | Hipotonia ortostatyczna, omdlenia, tachykardia | | Niedociśnie-nie, wydłużenie odstępu QT, migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym wielo-kształtny częstoskurcz komorowy - *torsade de pointes*) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Ziewanie | | | Eozynofilia płucna |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (20,0%) | Zmniejszenie łaknienia (anoreksja), zaparcia, wymioty | Bruksizm, biegunka | | Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Pocenie się (w tym poty nocne) (12,2%) | | Wysypka, łysienie | | Rumień wielopostacio wy, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | Rabdomioliza |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi / Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Zaburzenia ejakulacji /orgazmu (mężczyźni), brak orgazmu, zaburzenia erekcji (impotencja), utrudnione oddawanie moczu (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), zaburzenia krwawienia miesiączko-wego związane z nasileniem krwawienia lub nasileniem nieregularnego krwawienia (np. krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny), częstomocz | Zaburzenia orgazmu (kobiety), zatrzymanie moczu | | |
| Organizm jako całość | | Astenia (osłabienie), dreszcze | Reakcje nadwrażliwoś-ci na światło | | Anafilaksja |

*Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy wynosiła 30,3% dla wenlafaksyny *vs.* 31,3% dla placebo.
** W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drgawki, ból głowy i objawy grypopodobne. Zazwyczaj objawy te mają przebieg łagodny do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia poprzez stopniowe zmniejszania dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież
Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).
W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie działania niepożądanego,w postaci myśli samobójczych. Obserwowano również zwiększoną ilość zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczeń.

U dzieci w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa, bóle mięśni.

### 4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi i (lub) z alkoholem. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardię, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu stwierdzenie zwiększonego ryzyka zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Zalecane leczenie
Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe oraz monitorowanie rytmu serca i innych ważnych parametrów życiowych. Jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia, nie jest wskazane wywołanie wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane, jeżeli wykona się je wkrótce po przyjęciu produktu lub u pacjentów z objawami klinicznymi. Zastosowanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie są skuteczne. Nie jest znane specyficzne antidotum dla wenlafaksyny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznych, $H_1$-histaminowych i $\alpha_1$-adrenergicznych w mózgu szczura *in vitro*. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie antycholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie ma zdolności hamowania monoaminooksydazy (MAO).

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

Epizody dużej depresji
Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji potwierdzono w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, krótkookresowych, trwających od 4 do 6 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (do 375 mg na dobę). Skuteczność wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych potwierdzono w dwóch kontrolowanych placebo, krótkookresowych, trwających 8 lub 12 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (od 75 do 225 mg na dobę).

W jednym długookresowym badaniu dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym otwartym badaniu zareagowali na leczenie wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg) zostali zrandomizowani i kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 26 tygodni w celu przeprowadzenia obserwacji nawrotów choroby.

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

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

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ang. ODV). Średnie okresy półtrwania ± odchylenie standardowe (ang. SD) wenlafaksyny i ODV wynoszą odpowiednio 5±2 godz. i 11±2 godz. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny w ciągu 3 dni doustnego, wielokrotnego podawania produktu. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 do 450 mg na dobę.

Wchłanianie
Przynajmniej 92% pojedynczej dawki doustnej wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita biodostępność wynosi 40% do 45% w zależności od metabolizmu ogólnoustrojowego. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godz. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godz. W przypadku podawania równoważnych dobowych dawek wenlafaksyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się wolniej, ale stopień wchłaniania jest taki sam, jak w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pożywienie nie wpływa na biodostępność wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

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

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

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

Specjalne grupy pacjentów
*Wiek i płeć*
Wiek i płeć nie odgrywają istotnej roli w farmakokinetyce wenlafaksyny i ODV.

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

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*
U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) i osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były wydłużone w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu doustnym zarówno klirens wenlafaksyny jak i ODV był zmniejszony. Zaobserwowano duży stopień zmienności osobniczych. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz również punkt 4.2).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*
U pacjentów leczonych dializą okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, podczas gdy okres półtrwania ODV w fazie eliminacji był wydłużony o około 142%, a klirens zmniejszony o około 56%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów wymagających hemodializy konieczna jest zmiana dawkowania (patrz punkt 4.2).

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania wenlafaksyny na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów działania rakotwórczego wenlafaksyny. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono również działania mutagennego.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały u szczurów zmniejszenie masy ciała potomstwa, zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna śmierci. Zdarzenia te wystąpiły podczas zastosowania dawki 30 mg/kg/dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg). Dawka niewykazująca działania

w przypadku tych zdarzeń wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obu płci poddano działaniu ODV. Działanie ODV było od 1 do 2 razy silniejsze niż działanie wenlafaksyny w dawce stosowanej u ludzi, 375 mg na dobę. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania preparatu u ludzi nie jest znane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Hypromeloza
Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy 12,5%

Skład kapsułki żelatynowej:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tusz:
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy (E 1520)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Al.
10, 14, 20, 28, 30, 50 i 98 kapsułek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15871

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

06.08.2009 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTKI PRODUKTU LECZNICZEGO