

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jarvis 37,5 mg, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Jarvis 75 mg, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Jarvis 150 mg, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Dla mocy 37,5 mg]

Jedna kapsułka zawiera wenlafaksyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 37,5 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*).

Substancje pomocnicze:

sacharoza maksymalnie 46,35 mg,
czerwień koszenilowa (E124) 0,0267 mg.

[Dla mocy 75 mg]

Jedna kapsułka zawiera wenlafaksyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 75 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*).

Substancje pomocnicze:

sacharoza maksymalnie 92,69 mg,
żółcień pomarańczowa (E110) 0,0006 mg.

[Dla mocy 150 mg]

Jedna kapsułka zawiera wenlafaksyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 150 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*).

Substancje pomocnicze:

sacharoza maksymalnie 185,38 mg,
żółcień pomarańczowa (E110) 0,0008 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Jarvis 37,5 mg, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde:

Białe lub białawe granulki zamknięte w kapsułce, której część górna jest pomarańczowa, a dolna - przezroczysta.

Jarvis 75 mg, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde:

Białe lub białawe granulki zamknięte w kapsułce, której część górna jest żółta, a dolna - przezroczysta.

Jarvis 150 mg, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde:

Białe lub białawe granulki zamknięte w kapsułce, której część górna jest w kolorze ochry, a dolna - przezroczysta.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Duże epizody depresyjne.
- Krótkotrwałe leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.
- Krótkotrwałe leczenie fobii społecznej.
- Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku

Zaleca się zażywanie kapsułek podczas posiłku. Każda kapsułka powinna być połknięta w całości razem z płynem. Kapsułki nie wolno dzielić, rozgryzać, żuć ani rozpuszczać w wodzie. Produkt Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg, Jarvis 150 mg należy zażywać raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia, rano lub wieczorem.

Pacjenci leczeni wenlafaksyną w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu mogą przejść na leczenie produktem Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg w dawkach równoważnych (mg/dobę). Jednakże może być konieczne indywidualne dostosowanie dawek.

Duże epizody depresyjne

Dawka skuteczna w leczeniu depresji zwykle wynosi między 75 mg a 225 mg. Leczenie należy rozpocząć dawką 75 mg podawaną raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną można zaobserwować po 2-4 tygodniach leczenia za pomocą standardowych, odpowiednich dawek. Jeżeli odpowiedź kliniczna jest niezadowalająca, dawka może być zwiększona do 150 mg, a następnie do 225 mg. Pacjenci nie odpowiadający na leczenie mogą odnieść korzyści po większych dawkach - do 375 mg, jednak doświadczenie z większymi dawkami jest nadal ograniczone. We wszystkich przypadkach duże dawki należy podawać pod ścisłą kontrolą. Dawki należy zwiększać w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych, a przynajmniej 4 dni między każdym zwiększeniem dawki. Jeżeli po 2-4 tygodniach nie ma odpowiedzi na leczenie, nie należy kontynuować leczenia.

Ogólnie przyjmuje się, że ostre epizody dużej depresji wymagają ciągłego leczenia farmakologicznego przez przynajmniej 4-6 miesięcy. Niektórzy pacjenci mogą wymagać dłuższego leczenia (patrz punkt 5.1). Lekarze prowadzący powinni okresowo ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia za pomocą wenlafaksyny.

Krótkotrwałe leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego

Zalecana dawka w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego wynosi 75 mg/dobę. U pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na dawkę 75 mg, dawka ta może być zwiększana o 75 mg w odstępach co najmniej 4-dniowych między każdym zwiększeniem, aż do dawki maksymalnej 225 mg. W przypadku zaburzenia lękowego uogólnionego, skuteczność leczenia kontynuowanego ponad 8 tygodni nie została udowodniona.

Krótkotrwałe leczenie fobii społecznej

Zalecana dawka w leczeniu fobii społecznej wynosi 75 mg/dobę. U pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na dawkę 75 mg, dawka może być zwiększana o 75 mg w odstępach co najmniej 4-dniowych między każdym zwiększeniem, aż do dawki maksymalnej 225 mg. Skuteczność wenlafaksyny w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech badaniach trwających 12-tygodni i kontrolowanych za pomocą placebo. Długoterminowa skuteczność nie została ustalona.

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku

Zalecana dawka w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku wynosi 75 mg/dobę. Leczenie należy rozpocząć dawką 37,5 mg/dobę przez pierwsze 4-7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg/dobę. U pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na dawkę 75 mg, dawka może być

zwiększana o 75 mg w odstępach około 2-tygodniowych, a co najmniej 4-dniowych, aż do dawki maksymalnej 225 mg.

Pacjenci z zaburzeniem lękowym z napadami lęku zazwyczaj wymagają długotrwałego leczenia. Udowodniono, że wenlafaksyna jest skuteczna w długotrwałym leczeniu zaburzeń lękowych z napadami lęku (6 miesięcy).

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Pacjentom z niewydolnością nerek lub wątroby powinno się podawać mniejsze dawki wenlafaksyny. U tych pacjentów może być konieczne rozpoczęcie leczenia wenlafaksyną w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu.

U pacjentów z niewydolnością nerek, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi 10 – 70 ml/min, należy zmniejszyć dawkę całkowitą o 25-50%. Pacjenci poddawani hemodializie powinni otrzymywać połowę dawki całkowitej. Podawanie leku należy wstrzymać aż do zakończenia dializy. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby należy zmniejszyć całkowitą dawkę dobową o 50%. Należy indywidualnie dostosować dawkę dla każdego pacjenta, w niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki o więcej niż 50%.

Nie ma danych odnośnie stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, jednak zalecana jest ostrożność i należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki o więcej niż 50%.

Należy rozważyć korzyści względem ryzyka podczas leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Produktu Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Podczas indywidualnego dostosowywania dawkowania, należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu wenlafaksyny

Należy unikać nagłego odstawienia leku. W przypadku przerwania leczenia za pomocą wenlafaksyny, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej od jednego do dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia pojawiają się trudne do zniesienia objawy, można rozważyć ponowne podanie ostatnio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale bardziej stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na wenlafaksynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wenlafaksyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami MAO lub w czasie 14 dni od odstawienia inhibitorów MAO. Należy odczekać 7 dni po odstawieniu wenlafaksyny, zanim rozpocznie się leczenie inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi

niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia się i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). To ryzyko utrzymuje się dopóki nie wystąpi wyraźna remisja. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w pierwszych lub następnych tygodniach leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą aż do czasu wystąpienia poprawy. Według ogólnego doświadczenia klinicznego ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosuje się produkt Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg mogą także być związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto stany te mogą współistnieć z dużym zaburzeniem depresyjnym. Z tego względu, podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, należy zachować te same środki ostrożności jak w przypadku leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali nasilone myśli samobójcze, narażeni są na zwiększone ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójstwa, i podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą. Ponadto występuje możliwość zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych wśród młodych dorosłych.

Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o potrzebie kontroli z powodu niebezpieczeństwa wystąpienia takich zachowań i powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej, jeśli te objawy wystąpią.

Ryzyko samobójstwa musi być zawsze brane pod uwagę u wszystkich pacjentów chorych na depresję. Z tego względu, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania, pacjenci powinni otrzymywać ograniczoną liczbę kapsułek.

Agresywność

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, tak i podczas terapii wenlafaksyną może wystąpić agresywne zachowanie, w czasie zmniejszania dawki oraz kończenia terapii. Z tego względu wenlafaksynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z agresywnym zachowaniem w wywiadzie.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie produktu Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg było związane z wystąpieniem aktyzji, która charakteryzowała się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem i potrzebą częstego poruszania się z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Objawy te najczęściej występują w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów, u których rozwinęły się te objawy, może być szkodliwe.

Mania/łagodny stan maniakałny

Mania/łagodny stan maniakałny może wystąpić u małej liczby pacjentów z zaburzeniami nastroju podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych, w tym wenlafaksyny. Podczas badań przeprowadzonych przed wprowadzeniem leku na rynek, mania lub łagodny stan maniakałny uaktywniły się u 0,2% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę w leczeniu fobii społecznej. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z manią w wywiadzie. Podczas leczenia fazy depresyjnej w psychozie maniakałno-depresyjnej, może nastąpić rozwój choroby w kierunku fazy maniakałnej.

Napady padaczkowe

Napady padaczkowe występują bardzo rzadko. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podczas podawania wenlafaksyny pacjentom z padaczką i (lub) organicznym uszkodzeniem mózgu - należy regularnie i dokładnie kontrolować pacjentów. Jeśli wystąpią napady padaczkowe należy wstrzymać leczenie.

Zespół serotoninowy

Z powodu mechanizmu działania wenlafaksyny oraz ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego należy zachować ostrożność w przypadku, kiedy konieczne jest stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z substancjami działającymi na serotoninergiczne układy neuroprzekaźników, np. tryptanami, selektywnymi inhibitorami MAO (moklobemid, toloksaton), linezolidem, selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI) oraz litem (patrz punkt 4.5).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podobnie jak w przypadku leków z grupy SSRI, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących już leki przeciwpsychotyczne, ponieważ zgłaszano objawy wskazujące na wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego podczas skojarzonego leczenia (patrz punkt 4.5).

Rozszerzenie źrenic i jaskra z wąskim kątem przesaczenia

Zgłaszano wystąpienie rozszerzenia źrenic w związku z przyjmowaniem wenlafaksyny, dlatego pacjenci z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem jaskry z wąskim kątem przesaczenia powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Czynność wątroby i nerek

Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować czynność wątroby i nerek. U pacjentów z marskością wątroby lub z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, klirens wenlafaksyny i jej aktywnego metabolitu był zmniejszony; natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji tych substancji był wydłużony.

Może być konieczne stosowanie mniejszych dawek lub zmniejszenie częstości stosowania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksyna musi być stosowana z odpowiednią ostrożnością u tych pacjentów.

Cukrzyca

Leczenie pacjentów z cukrzycą za pomocą selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Należy dostosować dawkę insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiponatremia i zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Istnieje jedno pojedyncze doniesienie o wystąpieniu przypadków hiponatremii, wtórnej do przemijającego zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), w związku ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych (w tym SSRI). W większości przypadków dotyczyło to pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących środki moczopędne lub cierpiących na zmniejszenie objętości krwi krążącej z innych przyczyn. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek rzadko pojawiały się spontaniczne raporty dotyczące zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) u pacjentów w podeszłym wieku podczas stosowania wenlafaksyny. Pomimo tego, że te zdarzenia wystąpiły w związku z leczeniem wenlafaksyną, nie jest znany związek przyczynowy. Donoszono o rzadkich przypadkach hiponatremii podczas leczenia wenlafaksyną, głównie u pacjentów w podeszłym wieku, która ustąpiła po odstawieniu wenlafaksyny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania wenlafaksyny u osób w podeszłym wieku, szczególnie, jeśli tacy pacjenci stosują leki moczopędne lub występuje u nich zmniejszenie objętości krwi krążącej z innych przyczyn.

Należy zastosować ostrożność podczas dawkowania oraz prowadzić regularne i ścisłe kontrole pacjentów w przypadkach:

- zaburzeń oddawania moczu (np. w rozroście gruczołu krokowego, chociaż nie należy spodziewać się takich problemów, ponieważ działanie antycholinergiczne wenlafaksyny jest słabe);
- jaskry z wąskim kątem przesączania, podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia problemów podczas stosowania wenlafaksyny ze względu na słabe działanie antycholinergiczne);
- niskiego lub wysokiego ciśnienia krwi;
- zaburzeń czynności serca, takich jak nieprawidłowości przewodzenia, dławica piersiowa i ostatnio przeżyty zawał serca. W tych przypadkach należy zachować standardowe środki ostrożności oraz ostrożnie dawkować inne jednocześnie podawane leki.

Choroby układu sercowo-naczyniowego, wysokie lub niskie ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych zanotowano częste doniesienia na temat zwiększenia ciśnienia krwi zależnego od dawki, w szczególności dotyczyły one dawek większych niż 200 mg. Utrzymujące się zwiększone ciśnienie krwi mogło mieć niepożądane następstwa. W związku z tym zaleca się u pacjentów stosujących wenlafaksynę pomiar ciśnienia krwi. W przypadku pacjentów, u których występuje utrzymujące się zwiększone ciśnienie krwi (ciężkie i niekontrolowane nadciśnienie) podczas stosowania wenlafaksyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Może wystąpić zwiększenie częstości akcji serca, szczególnie podczas stosowania dużych dawek. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, których zasadniczy stan może być zaburzony przez zwiększenie częstości akcji serca.

Zaobserwowano znaczne zmiany w kontroli ciśnienia krwi (nadciśnienie i niedociśnienie) oraz nieprawidłowości w przewodzeniu sercowym, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, jak również odnotowano możliwy związek pomiędzy stosowaniem wenlafaksyny a ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Z tego względu wenlafaksynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego, ostrą chorobą naczyniową mózgu lub inną chorobą serca, która może zwiększać ryzyko komorowych arytmii.

Podczas badań klinicznych rzadko obserwowano znaczne zmiany w odstępie PR, zespole QRS lub odstępie QTc u pacjentów leczonych wenlafaksyną.

Hipercholesterolemia

U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, którzy byli leczeni przez co najmniej 3 miesiące w długoterminowych badaniach kontrolowanych za pomocą placebo, może wystąpić istotne klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy. W długoterminowym leczeniu należy zwrócić szczególną uwagę u pacjentów na stężenia cholesterolu w surowicy. W przypadku początkowego stadium hipercholesterolemii należy klinicznie rozważyć leczenie tego zaburzenia lub wybrać inny lek przeciwdepresyjny.

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwe na leki przeciwdepresyjne. Należy zachować szczególne środki ostrożności podczas zwiększania dawek (patrz punkt 4.2).

Ryzyko krwawienia

Ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych może być zwiększone u pacjentów stosujących wenlafaksynę. Podobnie jak w przypadku innych substancji hamujących wychwyt zwrotny serotoniny, wenlafaksynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia w tych miejscach.

Objawy odstawienne obserwowane po zakończeniu terapii produktem Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg

Objawy odstawienne po zakończeniu leczenia występują często, szczególnie po nagłym odstawieniu leku (patrz punkt 4.8).

Ryzyko objawów odstawiennych może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia, stosowanej w terapii dawki oraz tempa zmniejszania dawki. Najczęściej występujące reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie oraz bóle głowy. Objawy te są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, aczkolwiek u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują one zazwyczaj w pierwszych dniach po zakończeniu leczenia, ale bardzo rzadko odnotowano pojawienie się tych objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie zapomnieli przyjąć dawkę. Objawy te zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą trwać dłużej (2-3 miesiące lub więcej). Dlatego też zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg w przypadku przerwania leczenia przez okres kilku tygodni lub miesięcy, zależnie od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienne obserwowane po odstawieniu wenlafaksyny”, punkt 4.2).

[Dla mocy 37,5 mg]

Substancja pomocnicza czerwień koszenilowa (E124) zawarta w otoczce kapsułki może powodować reakcje alergiczne.

Ponieważ kapsułki zawierają sacharozę, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu.

[Dla mocy 75 mg]

Substancja pomocnicza żółcień pomarańczowa (E110) zawarta w otoczce kapsułki może powodować reakcje alergiczne.

Ponieważ kapsułki zawierają sacharozę, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu.

[Dla mocy 150 mg]

Substancja pomocnicza żółcień pomarańczowa (E110) zawarta w otoczce kapsułki może powodować reakcje alergiczne.

Ponieważ kapsułki zawierają sacharozę, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)

Istnieją doniesienia na temat działań niepożądanych (niektóre z nich były ciężkie) występujących podczas rozpoczęcia leczenia wenlafaksyną wkrótce po zakończeniu leczenia inhibitorami MAO, jak również w przypadkach rozpoczęcia leczenia inhibitorami MAO wkrótce po zakończeniu leczenia wenlafaksyną.

Doniesienia te obejmują: drżenie, drgawki kloniczne mięśni, pocenie się, nudności, wymioty, uderzenia gorąca, zawroty głowy, hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, napady padaczkowe oraz zgon.

Odnotowano następujące reakcje występujące podczas jednoczesnego stosowania z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)/inhibitorami MAO: hipertermia, sztywność, drgawki kloniczne mięśni, niestabilność układu autonomicznego z szybkimi wahaniami parametrów czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego (w tym skrajne pobudzenie prowadzące do stanu majaczeniowego oraz śpiączki) oraz objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny. Biorąc pod uwagę wystąpienie tych reakcji oraz ciężkich interakcji (czasami śmiertelnych) podczas jednoczesnego stosowania lub w wyniku zastosowania bezpośrednio po leczeniu wenlafaksyną inhibitora MAO lub innych leków przeciwdepresyjnych o podobnych właściwościach farmakologicznych do właściwości wenlafaksyny, nie wolno stosować wenlafaksyny jednocześnie z inhibitorem MAO lub w czasie 14 dni po zakończeniu leczenia inhibitorem MAO. Po zakończeniu

leczenia wenlafaksyną należy odczekać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

W przypadku rozpoczęcia leczenia wenlafaksyną 14 dni po odstawieniu inhibitora MAO zaleca się zastosowanie pojedynczej dawki dobowej 37,5 mg wenlafaksyny przez kilka pierwszych dni.

Powyższe zalecenia zachowania specyficznych odstępów czasowych pomiędzy zakończeniem leczenia inhibitorem MAO i rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną oparte są na danych dotyczących nieodwracalnych inhibitorów MAO. Odstęp czasowy pomiędzy odstawieniem moklobemidu (odwracalny inhibitor MAO) a rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną może być krótszy niż 14 dni. Jednakże ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych (opisanych powyżej) związanych ze stosowaniem inhibitorów MAO, powinien być zachowany odpowiedni okres wymywania leku z ustroju u pacjentów zmieniających leczenie moklobemidem na terapię wenlafaksyną. Oznaczając odpowiedni czas wymywania leku z ustroju należy wziąć pod uwagę właściwości farmakologiczne moklobemidu, jak również ocenę kliniczną indywidualnych pacjentów, wykonaną przez lekarza prowadzącego.

Substancje czynne z ryzykiem zespołu serotoninowego

Ze względu na mechanizm działania wenlafaksyny oraz ryzyko zespołu serotoninowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z substancjami oddziałującymi na serotoninergiczne układy neuroprzekazników, np. tryptanami, selektywnymi inhibitorami MAO (moklobemid, toloksaton), linezolidem, selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub litem (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne z ryzykiem złośliwego zespołu neuroleptycznego

Podobnie jak w przypadku selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), wenlafaksynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów otrzymujących leki przeciwpyschotyczne, ponieważ istnieją doniesienia dotyczące objawów sugerujących wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego podczas leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Leki alfa- i beta-sympatykomimetyczne

Leki alfa- i beta-sympatykomimetyczne (adrenalina, noradrenalina, dopamina) w przypadku zabiegów hemostatycznych, w tym iniekcji podskórnych i dodziąsłowych, mogą powodować komorowe zaburzenia częstości akcji serca z powodu zwiększonej pobudliwości serca. Wenlafaksyna w skojarzeniu z lekami alfa- i beta-sympatykomimetycznymi podanymi drogą dożylną może powodować napadowe nadciśnienie z możliwymi zaburzeniami częstości akcji serca (zahamowanie przedostania się leku sympatykomimetycznego do włókna nerwowego części współczulnej).

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z produktami zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia aktywności serotoninergicznej z większą częstością wystąpienia działań niepożądanych.

Leczenie elektrowstrząsami

Istnieje małe doświadczenie kliniczne w stosowaniu wenlafaksyny jednocześnie z leczeniem elektrowstrząsami. Ponieważ odnotowano przedłużoną aktywność drgawkową podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), należy zachować ostrożność.

Alkohol

Profile farmakokinetyczne wenlafaksyny, O-demetylowenlafaksyny (ODV) i etanolu nie zmieniały się podczas stosowania etanolu (0,5 g/kg mc. raz na dobę) u zdrowych ochotników. Wykazano, że wenlafaksyna nie zwiększa zaburzenia zdolności psychicznych lub ruchowych spowodowanego przez spożycie etanolu. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich leków oddziałujących na

ośrodkowy układ nerwowy, należy doradzić pacjentom, aby nie spożywali alkoholu podczas stosowania wenlafaksyny.

Leki przeciwzakrzepowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) z lekami przeciwzakrzepowymi (niesteroidowe leki przeciwzapalne, pochodne kwasu salicylowego, tyklopidyna i inne) lub z innymi lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Preparaty zmniejszające masę ciała

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wenlafaksyny jednocześnie z preparatami zmniejszającymi masę ciała (w tym fenterminą). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania chlorowodoru wenlafaksyny z preparatami zmniejszającymi masę ciała. Sam chlorowodorek wenlafaksyny lub w skojarzeniu z innymi produktami nie jest wskazany w celu zmniejszenia masy ciała.

Klozapina

Istnieją doniesienia na temat zwiększenia stężeń klozapiny, które tymczasowo było związane z występowaniem działań niepożądanych, takich jak napady padaczkowe, po podaniu wenlafaksyny.

Warfaryna

Po dodaniu do leczenia wenlafaksyny zgłoszono nasilenie działania przeciwzakrzepowego, w tym wydłużenie czasu protrombinowego (PT), częściowego czasu trombolastyny lub zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów przyjmujących warfarynę.

Lit i diazepam

Właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny (ODV) nie zmieniały się u zdrowych osób przyjmujących wenlafaksynę (podawaną według schematu dawkowania 50 mg co 8 godzin) razem z diazepamem (pojedyncza dawka 10 mg) lub litem (pojedyncza dawka 600 mg). Podawanie wenlafaksyny nie wywołało wpływu na psychomotoryczne i psychometryczne parametry spowodowane przyjmowaniem litu.

Istnieją doniesienia na temat interakcji pomiędzy litem a wenlafaksyną, prowadzącej do zwiększenia stężenia litu.

Cymetydyna

Cymetydyna hamuje metabolizm pierwszego przejścia wenlafaksyny, ale nie wykazuje wpływu na powstawanie lub eliminację O-demetylowenlafaksyny (ODV), która występuje w znacznie większych ilościach w krążeniu dużym. Nie wydaje się, aby dostosowanie dawki było konieczne podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i cymetydyny. U pacjentów w podeszłym wieku lub osób z niewydolnością wątroby interakcja może być bardziej nasilona i dlatego u tych pacjentów, gdy wenlafaksyna jest podawana z cymetydyną, jest wskazana kontrola kliniczna.

Rysperydon

Podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i rysperydonu, wenlafaksyna zwiększała wartość AUC (+32%) dla rysperydonu i zmniejszała wartość CL/F (-38%), podczas gdy wartość AUC dla 9-hydroksyrysperydonu i aktywnej frakcji (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon) nie zmieniała się w znacznym sposób.

Indynawir

Badanie farmakokinetyczne dotyczące indynawiru wykazało zmniejszenie wartości AUC o 28% i zmniejszenie wartości C_{max} o 36% dla indynawiru. Indynawir nie wpływał na farmakokinetykę wenlafaksyny i ODV. Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie tej interakcji.

Haloperydol

Wenlafaksyna, podawana w warunkach stanu stacjonarnego, hamowała całkowity klirens doustnej dawki haloperydolu, co spowodowało zwiększenie wartości AUC dla haloperydolu. Ponadto,

zwiększyła się wartość C_{max} dla haloperydolu podczas jednoczesnego stosowania z wenlafaksyną, natomiast wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) nie zmieniły się. Nie jest znany mechanizm wyjaśniający te zależności.

Imipramina

Imipramina częściowo hamuje tworzenie się O-demetylowenlafaksyny, która powstaje przy udziale CYP2D6. Jednakże całkowite stężenia tych obu substancji czynnych (wenlafaksyny oraz O-demetylowenlafaksyny (ODV)) nie uległo zmianie podczas jednoczesnego stosowania imipraminy i dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki. Wenlafaksyna nie wywiera wpływu na właściwości farmakokinetyczne imipraminy oraz 2-OH-imipraminy. Natomiast wartości AUC, C_{max} i C_{min} dla dezypraminy zwiększyły się o około 35% podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny. Wartość AUC dla 2-OH-dezypraminy zwiększyła się 2,5 – 4,5-krotnie.

Retrospektywna ocena stanu pacjentów, którym w badaniach klinicznych podawano wenlafaksynę jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi lub hipoglikemizującymi, nie wykazała żadnych niezgodności pomiędzy leczeniem wenlafaksyną i terapią tymi lekami.

Do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających skutki jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i innych leków przeciwdepresyjnych.

Substancje czynne hamujące CYP2D6 i CYP3A4

W głównych szlakach eliminacji wenlafaksyny biorą udział izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4. Wenlafaksyna jest głównie metabolizowana w wątrobie za pomocą izoenzymu CYP2D6 do jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ODV) oraz za pomocą izoenzymu CYP3A3/4 do N-demetylowenlafaksyny. Na podstawie farmakokinetycznego profilu wenlafaksyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor CYP2D6, nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentów. Do tej pory nie zbadano interakcji występujących podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i inhibitorów CYP2D6 i CYP3A4 (dwie najważniejsze drogi eliminacji). Pomimo że CYP3A4 ma mniejsze znaczenie w metabolizmie wenlafaksyny niż CYP2D6, istnieje możliwość wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między inhibitorami metabolizmu z udziałem CYP3A4 a wenlafaksyną, co może prowadzić do zwiększenia stężenia wenlafaksyny w osoczu u osób ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2D6 (7% populacji europejskiej). Z tego względu silnie działające inhibitory izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna, werapamil) lub leki skojarzone, które hamują izoenzym CYP3A4 i CYP2D6, mogą być stosowane jednocześnie z wenlafaksyną tylko wówczas, gdy jest to zdecydowanie wskazane. Badanie farmakokinetyczne wykazało zwiększenie wartości AUC (+36%) u osób, u których zachodzi intensywny metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6, podczas gdy znaczne zwiększenie wartości AUC (do około 200%) zaobserwowano u niektórych osób, u których metabolizm z udziałem CYP2D6 jest znikomy.

Substancje czynne metabolizowane z udziałem cytochromu P450

Badania *in vitro* i (lub) *in vivo* wskazują na to, że wenlafaksyna jest stosunkowo słabo działającym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, oraz że nie hamuje CYP1A2, CYP2C9 lub CYP3A4.

Wenlafaksyna i O-demetylowenlafaksyna wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 27% oraz 30%. Dlatego też interakcje spowodowane przez wiązanie z białkami wenlafaksyny i jej najważniejszego metabolitu są mało prawdopodobne.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych odnośnie stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży. Dotychczasowe ograniczone doświadczenie nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani innych działań niepożądanych występujących w czasie ciąży lub u nienarodzonego dziecka. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Jeżeli wenlafaksyna była długotrwale stosowana aż do czasu porodu, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka. Wenlafaksyna nie powinna być stosowana podczas ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne.

Laktacja

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ponieważ nie jest znane działanie na dziecko karmione piersią, należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią, czy kontynuować/przerwać leczenie wenlafaksyną biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia wenlafaksyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Wenlafaksyna ma mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Wszystkie psychoaktywne produkty lecznicze mogą zaburzać ocenę sytuacji, myślenie i czynności ruchowe. Z tego względu pacjenci powinni zostać ostrzeżeni przed obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów silnikowych, do czasu uzyskania pewności, że nie występują takie działania niepożądane spowodowane przez leczenie.

4.8 Działania niepożądane

Pacjenci z depresją wykazują wiele objawów związanych lub wynikających z klinicznego stanu choroby. Z tego powodu niekiedy trudno jest określić, czy zaobserwowane objawy są wynikiem choroby, czy działania niepożądanego leku.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały podzielone na następujące kategorie:

bardzo często: $\geq 1/10$;
często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;
rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;
bardzo rzadko: $< 1/10000$, częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne

Rzadko: wydłużenie czasu krwawienia.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: arytmia, w tym tachykardia.
Bardzo rzadko: wydłużenie zespołu QRS i odstępu QT, migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym torsade de pointes), niewydolność serca.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: wybroczyny, krwawienie z błon śluzowych.
Rzadko: wydłużenie czasu krwawienia, małopłytkowość.
Bardzo rzadko: nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia oraz pancytopenia).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększone napięcie mięśniowe, parestezje, drżenie.
Niezbyt często: drgawki kloniczne mięśni.

Rzadko: napady padaczkowe, złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy.
Bardzo rzadko: reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia oraz dyskineza), dyskinezy późne.

Zaburzenia oka

Często: nieprawidłowa akomodacja, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia.
Bardzo rzadko: jaskra z wąskim kątem przesączania, ostra jaskra.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szum uszny.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie.
Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc z objawami, takimi jak duszność, ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zmniejszony apetyt, zaparcia, nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Niezbyt często: zaburzenia smaku, bruksizm, biegunka.
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzone oddawanie moczu (szczególnie uczucie nagłego parcia na pęcherz).
Niezbyt często: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się (w tym nocne pocenie się).
Niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, wysypka, łysienie.
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zwiększone stężenie prolaktyny.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy krwi (szczególnie podczas długotrwałego leczenia oraz podczas stosowania dużych dawek), zmniejszenie masy ciała.
Niezbyt często: hiponatremia, zwiększenie masy ciała.
Rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia naczyniowe

Często: nadciśnienie, rozszerzenie naczyń (najczęściej nagłe uderzenia gorąca), wybroczyny, krwawienie z błon śluzowych.
Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia.
Rzadko: krwotoki (w tym krwotok mózgowy), krwawienie żołądkowo-jelitowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie/zmęczenie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło.
Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.
Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: nieprawidłowa ejakulacja/orgazm (mężczyźni), anorgazmia, zaburzenie erekcji, zmniejszone libido.
Niezbyt często: nieprawidłowy orgazm (kobiety), krwotok miesięczkowy.

Zaburzenia psychiczne

Często: zaburzenia snu, bezsenność, nerwowość, uspokojenie.
Niezbyt często: pobudzenie, apatia, omamy.
Rzadko: reakcje maniakalne, myśli samobójcze/zachowania samobójcze i niepokój psychoruchowy/akatyza (patrz punkt 4.4).
Bardzo rzadko: majaczenie.

W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia sercowo-naczyniowe: niewydolność serca, arytmia, bóle w klatce piersiowej, niewydolność serca.
Zaburzenia układu oddechowego: śródmiąższowe zapalenie płuc.
Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie trzustki.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: krwotok (w tym krwotok mózgowy), nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia oraz pancytopenia).
Zaburzenia psychiczne: pobudzenie, majaczenie.

Ponadto, odnotowano również następujące działania niepożądane:

Zaburzenia ogólne: ból głowy, ból brzucha, ból pleców, objawy grypopodobne, ból, infekcje.
Zaburzenia układu oddechowego: zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok.

Chociaż objawy te występowały podczas leczenia wenlafaksyną, nie jest znany związek przyczynowy z produktem Jarvis 37,5 mg, Jarvis 75 mg lub Jarvis 150 mg.

Objawy odstawienne obserwowane po zaprzestaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Odstawienie wenlafaksyny (szczególnie nagle) często wywołuje objawy odstawienne. Najczęściej obserwowane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie oraz bóle głowy. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego względu, gdy leczenie wenlafaksyną nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawienie leku przez powolne zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano śmiertelne przypadki przedawkowania leku, szczególnie w połączeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi.

Objawy

Objawy obserwowane po przedawkowaniu to: zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), ale także pobudzenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka, drżenie, (łagodne) nadciśnienie oraz częstoskurcz. Obserwowano również zmiany w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego, wydłużenie zespołu

QRS), częstoskurcz zatokowy i komorowy, tachykardię, bradykardię, niedociśnienie, napady padaczkowe, zawroty głowy oraz śpiączkę.

Leczenie

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych, natlenowanie i wentylację. Leczenie polega na podjęciu środków zaradczych zmniejszających absorpcję (takich jak płukanie żołądka, jeśli wykonane jest zaraz po przyjęciu dużych ilości leku lub podanie węgla aktywowanego wraz z siarczanem sodu) i leczeniu objawowym. Nie zaleca się wywoływania wymiotów, jeżeli istnieje ryzyko aspiracji do dróg oddechowych. Należy dokładnie monitorować rytm serca i parametry życiowe. Wenlafaksyny oraz O-demetylowenlafaksyny nie można usunąć za pomocą dializy. Nie jest znane antidotum dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne
Kod ATC: N06AX16

Wenlafaksyna jest strukturalnie nowym lekiem przeciwdepresyjnym, pod względem chemicznym nie jest powiązana z lekami trójpierścieniowymi, czteropierścieniowymi i innymi dostępnymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są silnie działającymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabo działającym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy.

Badania na zwierzętach wykazały, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne po długotrwałym podawaniu mogą zmniejszać reaktywność receptora β -noradrenergicznego. Natomiast wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptora β -noradrenergicznego zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po podaniu długotrwałym. Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie tego działania. Wenlafaksyna i jej główny metabolit wykazują podobne ogólne działanie na wychwyt zwrotny neuroprzekazników.

W badaniach *in vitro* na szczurach wenlafaksyna praktycznie nie wykazywała powinowactwa do cholinergicznego receptora muskarynowego, receptora histaminowego H_1 ani receptora α_1 . Wenlafaksyna nie ma działania hamującego monoaminooksydazę (MAO).

Duże epizody depresyjne

W jednym z badań klinicznych pacjenci leczeni ambulatoryjnie, z nawracającą depresją w wywiadzie, którzy odpowiadali na terapię wenlafaksyną stosowaną przez 8 tygodni i u których poprawa utrzymywała się w początkowej fazie otwartych badań trwających 6 miesięcy, zostali losowo wytypowani do terapii podtrzymującej wenlafaksyną lub placebo przez 12 miesięcy. Zdecydowanie mniej pacjentów przyjmujących wenlafaksynę miało nawrót objawów depresyjnych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Zaburzenia lękowe uogólnione

Skuteczność wenlafaksyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych (ang. GAD) została wykazana w dwóch 8-tygodniowych badaniach kontrolowanych za pomocą placebo i z zastosowaniem dawek ustalonych u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, spełniających kryteria DSM-IV dla GAD. Dawki wynosiły od 37,5 mg do 225 mg/dobę.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny była badana na pacjentach spełniających kryteria DSM-IV dla fobii społecznej. W czterech 12-tygodniowych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanych za pomocą placebo, prowadzonych na równoległych grupach, wenlafaksyna była znacznie bardziej skuteczna niż w przypadku placebo w skali Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). Dawki wynosiły od 75 mg do 225 mg/dobę.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Skuteczność wenlafaksyny została oceniona w czterech, trwających 10-12 tygodni, badaniach wieloośrodkowych, przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby i kontrolowanych za pomocą placebo, prowadzonych u dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie, spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii. Pacjenci otrzymywali dawki od 75 mg do 225 mg/dobę.

Skuteczność została udowodniona w dwóch z czterech prowadzonych badań. W jednym z tych badań 58% pacjentów otrzymujących wenlafaksynę nie miało napadów lęku w porównaniu z 34% pacjentów otrzymujących placebo. W drugim badaniu wyniki były następujące: 67% osób w grupie przyjmujących wenlafaksynę i 47% w grupie przyjmujących placebo.

W jednym długotrwałym badaniu dorośli pacjenci leczeni ambulatoryjnie, spełniający kryteria DSM-IV dla zaburzenia lękowego z napadami lęku, którzy odpowiadali na leczenie wenlafaksyną (75 do 225 mg/dobę) przez okres 12 tygodni otwartej fazy badań, zostali albo losowo wytypowani do kontynuowanego leczenia, gdzie otrzymywali tę samą dawkę wenlafaksyny, albo placebo, w celu zaobserwowania ewentualnych objawów nawrotu choroby przez okres 6 miesięcy w fazie podwójnej ślepej próby.

Nawrót choroby podczas fazy badań prowadzonej metodą podwójnej ślepej próby został zdefiniowany jako 2 lub więcej przypadki napadów lęku w tygodniu, zaobserwowane w czasie dwóch kolejnych tygodni, ze wszystkimi towarzyszącymi objawami, lub zaprzestanie leczenia z powodu zmniejszonej skuteczności. Podczas kolejnych 6 miesięcy nawrót choroby znacząco rzadziej występował u pacjentów otrzymujących wenlafaksynę (75, 150 lub 225 mg/dobę) w porównaniu do osób otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Wenlafaksyna jest prawie całkowicie wchłaniana i następnie intensywnie metabolizowana do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Całkowita biodostępność wenlafaksyny podawanej w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu jest taka sama jak dla postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu, tzn. około 40 – 45%. Wartości AUC zarówno dla wenlafaksyny jak i dla O-demetylowenlafaksyny były takie same po podaniu takich samych dawek dobowych wenlafaksyny (w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, przyjmowanych dwa razy na dobę lub kapsułek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanych raz na dobę). Po podaniu kapsułek o przedłużonym uwalnianiu stężenia maksymalne wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w osoczu osiągane są w czasie odpowiednio około 6 i 9 godzin. Stężenia maksymalne wenlafaksyny są mniejsze i wahania stężeń w osoczu są mniejsze niż po zastosowaniu postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i O-demetylowenlafaksyna wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 27% i 30%.

Metabolizm

Po wchłonięciu, wenlafaksyna ulega intensywnemu metabolizmowi przedukładowemu w wątrobie. Głównym metabolitem wenlafaksyny jest O-demetylowenlafaksyna. Wenlafaksyna jest również metabolizowana do N-demetylowenlafaksyny, N,O-didemetylowenlafaksyny i innych mniej znaczących metabolitów. Badania *in vitro* wskazują, że tworzenie O-demetylowenlafaksyny

katalizowane jest przez CYP2D6, a N-demetylowenlafaksyny przez CYP3A3/4. Nie jest konieczne zróżnicowanie dawkowania dla osób z nasilonym metabolizmem i osób ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2D6. W obu tych grupach całkowita ekspozycja na substancje czynne (wenlafaksynę i O-demetylowenlafaksynę) jest taka sama.

Wydalanie

Wenlafaksyna i O-demetylowenlafaksyna wydalone są z organizmu głównie przez nerki. Około 87% pojedynczej dawki wenlafaksyny odzyskiwane jest w moczu w ciągu 48 godzin w postaci niezmienionej wenlafaksyny, niesprężonej O-demetylowenlafaksyny, sprężonej O-demetylowenlafaksyny lub w postaci innych mniej znaczących metabolitów.

Dawkowanie wielokrotne

Podczas podawania doustnego wielokrotnych dawek stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w stanie stacjonarnym osiągane są w czasie 3 dni. W zakresie dawek 75 – 450 mg/dobę wenlafaksyna i O-demetylowenlafaksyna wykazują kinetykę liniową.

Nie obserwowano niespodziewanej kumulacji wenlafaksyny ani O-demetylowenlafaksyny u zdrowych ochotników podczas długotrwałego stosowania.

Interakcje z jedzeniem i specjalne grupy pacjentów

Podawanie wenlafaksyny z jedzeniem nie wpływa na wchłanianie wenlafaksyny ani na powstawanie O-demetylowenlafaksyny.

Płeć i wiek osób nie mają znacznego wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat zaobserwowano zmniejszenie klirensu O-demetylowenlafaksyny o 20%; było to spowodowane najprawdopodobniej zaburzeniem czynności nerek, które często pojawia się wraz z wiekiem.

U niektórych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby właściwości farmakokinetyczne zarówno wenlafaksyny jak i O-demetylowenlafaksyny znacząco się zmieniały. Zmniejszenie metabolizmu wenlafaksyny i wydalania O-demetylowenlafaksyny powodowało zwiększenie stężeń wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w osoczu.

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek całkowity klirens obu substancji: wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny, zmniejszał się, a okres półtrwania wydłużał się. Zmniejszony całkowity klirens był najbardziej widoczny u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej wenlafaksyny przeważało działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Wenlafaksyna i jej główny metabolit w szerokim zakresie badań prowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały mutagenności u ludzi. Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały kancerogenności wenlafaksyny. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na szczurach i królikach nie zaobserwowano teratogenności, natomiast zaobserwowano działanie embriotoksyczne u szczurów. Po podaniu dawek nieznacznie przekraczających maksymalną dobową dawkę dla ludzi zaobserwowano zmniejszenie masy płodu i zwiększenie częstości porodów martwych płodów oraz padnięć młodych.

W badaniach *in vitro* obserwowano częściową blokadę kanałów sodowych serca w stężeniach mikromolarnych. Nie wiadomo, czy występowanie arytmii i migotanie komór ma związek z przedawkowaniem lub zahamowaniem metabolizmu wenlafaksyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Dla mocy 37,5 mg]

Zawartość kapsułki:

Sacharoza ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)
Hydroksypropyloceluloza (HPC-LM)
Hypromeloza (6 cps) (E464)
Talk (E553b)
Hypromeloza (E-15)
Etyloceluloza (20 cP) (E462)
Dibutyłu sebacynian
Kwas oleinowy
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Czerwień koszenilowa (E124)
Żółcień chinolinowa (E104)
Tytanu dwutlenek (E171).

[Dla mocy 75 mg]

Zawartość kapsułki:

Sacharoza ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)
Hydroksypropyloceluloza (HPC-LM)
Hypromeloza (6 cps) (E464)
Talk (E553b)
Hypromeloza (E-15)
Etyloceluloza (20 cP) (E462)
Dibutyłu sebacynian
Kwas oleinowy
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Żółcień pomarańczowa (E110)
Żółcień chinolinowa (E104)
Tytanu dwutlenek (E171).

[Dla mocy 150 mg]

Zawartość kapsułki:

Sacharoza ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)
Hydroksypropyloceluloza (HPC-LM)
Hypromeloza (6 cps) (E464)
Talk (E553b)
Hypromeloza (E-15)
Etyloceluloza (20 cP) (E462)
Dibutyłu sebacynian
Kwas oleinowy
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan
Żółcień pomarańczowa (E110)
Żółcień chinolinowa (E104)
Błękit patentowy V (E131)
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20, 28, 30, 50, 98 oraz 100 kapsulek w blistrach (PVC/Aluminium), w tekturowych pudełkach.
50 oraz 100 kapsulek w pojemniku HDPE z zakrętką z HDPE, zawierającym saszetkę z żelalem krzemionkowym (środek suszący).
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapeszt
Gyömrői út 19-21
Węgry

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

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO