

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlectine, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlectine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Venlectine, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 37,5 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci chlorowodorku.

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 75 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci chlorowodorku.

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 150 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Matowobiałe kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar 0) zawierające jedną okrągłą, dwuwypukłą tabletkę.

Matowożółtaworóżowe kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar 0) zawierające dwie okrągłe, dwuwypukłe tabletki.

Matowoszkarłatne kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar 00) zawierające trzy okrągłe, dwuwypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie zaburzeń lękowych o charakterze fobii społecznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji

Dla produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę zalecana dawka początkowa wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększanie dawki produktu do maksymalnie 375 mg na dobę. Dawki można zwiększać co 14 lub więcej dni. W przypadkach uzasadnionych klinicznie, z powodu ciężkości objawów, dawkę można zwiększać częściej, jednak w odstępach nie krótszych, niż 4 dni.

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

Pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długi okres, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długotrwała terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji.

U większości pacjentów dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana podczas leczenia ostatniego epizodu depresji.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy od czasu osiągnięcia remisji.

Fobia społeczna

Dla produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę zalecana dawka wynosi 75 mg raz na dobę. Brak dowodów, które by świadczyły, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.

U pacjentów, którzy nie reagują na początkową dawkę 75 mg na dobę, można jednak rozważyć zwiększenie dawki produktu do maksymalnie 225 mg na dobę. Dawki można zwiększać co 14 lub więcej dni.

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

Pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długi okres, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne zmienianie dawkowania wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować szczególną ostrożność (m. in. z powodu zwiększonego ryzyka zaburzenia czynności nerek, możliwych zmian dotyczących wrażliwości oraz powinowactwa neuroprzekazników, co następuje wraz z wiekiem). Zawsze należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną, a w razie konieczności zwiększenia dawki produktu należy szczególnie dokładnie monitorować stan pacjenta.

Dzieci i młodzież poniżej 18 lat

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z epizodami dużej depresji nie udało się wykazać skuteczności i nie uzasadniają one stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ogólnie, u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50%. Jednak ze względu na zmienność międzyosobniczą klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla danego pacjenta.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Chociaż u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) wynoszącym od 30 do 70 ml/minutę zmiana dawkowania nie jest konieczna, to jednak zaleca się zachowanie ostrożności. U pacjentów wymagających hemodializy oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 50%. Z powodu zmienności międzyosobniczej klirensu w tej grupie pacjentów może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla danego pacjenta.

Objawy odstawienia obserwowane w trakcie przerywania leczenia wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawiania produktu. W przypadku przerywania terapii wenlafaksyną, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8), zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy, których pacjent nie będzie w stanie tolerować, należy rozważyć powrót do wcześniej stosowanej dawki. W późniejszym okresie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, jednak w wolniejszym tempie.

Do stosowania doustnego.

Zaleca się, by kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające wenlafaksynę przyjmować razem z pokarmem, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Kapsułki należy połykać w całości i popijać niewielką ilością wody. Nie należy ich dzielić, rozkruszać, rozpuszczać ani rozgryzać.

Pacjentów przyjmujących tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zawierające wenlafaksynę można przestawić na kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające ten sam związek, dobierając najbliższą dobową dawkę równoważną. Na przykład: zamiast podawania dwa razy na dobę tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę w dawce 37,5 mg można zastosować raz na dobę kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające wenlafaksynę w dawce 75 mg. Konieczne może być indywidualnie dostosowywanie dawki dla danego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z takimi objawami, jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Leczenia wenlafaksyną nie wolno rozpoczynać przez co najmniej 14 dni od zakończenia stosowania nieodwracalnych 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. 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 ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi 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 terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego 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 pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt Venlectine nie powinien być stosowany 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 w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie 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, który jest stanem potencjalnego zagrożenia życia. Ryzyko wystąpienia tego zespołu jest szczególnie duże w przypadku jednoczesnego stosowania innych substancji, takich jak IMAO, mogących wpływać na system neuroprzekąźnictwa serotoninergicznego (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), objawy chwiejności układu autonomicznego (np. tachykardię, zmienne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy dotyczące przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunkę).

Jaskra z wąskim kątem przesączania

W związku ze stosowaniem wenlafaksyny może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów zagrożonych wystąpieniem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciśnienie krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną często zgłaszano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki zwiększonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem wysokiego ciśnienia tętniczego, a u pacjentów z występującym już wcześniej nadciśnieniem należy uzyskać kontrolę nadciśnienia przed rozpoczęciem terapii. Ciśnienie tętnicze należy kontrolować okresowo, po rozpoczęciu leczenia oraz po zwiększeniu dawki wenlafaksyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się zaostrzyć 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 po zastosowaniu dużych dawek. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się zaostrzyć w następstwie przyspieszenia czynności serca.

Choroby serca i ryzyko niemierności

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą wieńcową, dlatego należy u nich zachować ostrożność podczas stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu u pacjentów przyjmujących ten lek (zwłaszcza po przedawkowaniu) zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca kończące się śmiercią. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z tym leczeniem.

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie wenlafaksyną u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Pacjentów tych należy uważnie monitorować. W razie wystąpienia drgawek, leczenie należy odstawić.

Hiponatremia

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Najczęściej obserwuje się je u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia tych zaburzeń może być zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących leki moczopędne oraz u pacjentów, u których objętość krwi krążącej jest zmniejszona z innego powodu.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą powodować zaburzenia czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę ryzyko wystąpienia krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, może być zwiększone. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, należy zachować ostrożność stosując wenlafaksynę u pacjentów z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące czynność płytek krwi.

Stężenie cholesterolu w surowicy

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których leczenie trwało co najmniej 3 miesiące, istotne zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy odnotowano u 5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i 0,0% pacjentów przyjmujących placebo. Podczas długotrwałego leczenia wenlafaksyną należy rozważyć wykonywanie okresowych pomiarów stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie z produktami zmniejszającymi masę ciała

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała (w tym fenterminy). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi produktami.

Mania/hipomania

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju przyjmujących leki przeciwdepresyjne (w tym wenlafaksynę) może wystąpić pobudzenie maniakalne lub hipomaniakalne. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie (w tym również w wywiadzie rodzinnym).

Zachowania agresywne

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszano je podczas rozpoczynania leczenia, zmian dawki oraz odstawiania terapii.

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po gwałtownym przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z przerywaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) obserwowano u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki stosowanej podczas terapii i tempa jej zmniejszania. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie oraz ból głowy. Objawy te mają zwykle charakter łagodny lub umiarkowany, jednak u niektórych pacjentów mogą być bardzo intensywne. Zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych pacjentów mogą trwać dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W związku z tym, w przypadku przerywania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niemożność spokojnego siedzenia lub stania. Ryzyko wystąpienia tego stanu jest

największe podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Suchość w jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może ona zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy, pacjentów należy więc poinformować o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub wenlafaksyny może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Wenlafaksyny nie wolno stosować jednocześnie z lekami z grupy nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Nie wolno rozpoczynać stosowania wenlafaksyny przez co najmniej 14 dni od zakończenia stosowania leków z tej grupy. Wenlafaksynę trzeba odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem podawania leku z grupy nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Odwracalne, selektywne IMAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z odwracalnymi, selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid. Przerwa między zakończeniem leczenia odwracalnymi IMAO a rozpoczęciem stosowania wenlafaksyny może być krótsza niż 14 dni. Zaleca się, by wenlafaksynę odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem podawania leku z grupy odwracalnych IMAO (patrz punkt 4.4).

Odwracalne, nieselektywne IMAO (linezolid)

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

U pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie od zakończenia leczenia przy pomocy IMAO lub leczenie przy pomocy IMAO rozpoczęto niedługo po zakończeniu leczenia wenlafaksyną opisywano przypadki wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Działania te obejmowały: drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe uderzenia krwi do głowy, zawroty głowy, hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

Zespół serotoninowy

Podczas leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w trakcie stosowania innych produktów działających serotoninergicznie, może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania:

- innych leków mogących wpływać na system neuroprzekazników serotoninergicznych, w tym tryptanów, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), litu, sybutraminy, tramadolu lub ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- leków upośledzających metabolizm serotoniny (w tym leków z grupy IMAO), lub
- prekursorów serotoniny (takich, 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 po zwiększaniu dawek. Nie zaleca się stosowania wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny, takimi jak suplementy tryptofanu (patrz punkt 4.4).

Substancje działające na OUN

Nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi na OUN.

Etanol

Nie stwierdzono, by wenlafaksyna nasilała upośledzenie sprawności umysłowej i motorycznej wywołane przez etanol. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji działających na OUN, należy zalecić pacjentom aby unikali spożywania alkoholu w trakcie leczenia wenlafaksyną.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

W badaniu farmakokinetycznym, w którym stosowano ketokonazol, przeprowadzonym u osób, u których metabolizm przy udziale CYP2D6 przebiega intensywnie (ang. EM) i słabo (ang. PM), po podaniu ketokonazolu stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u EM i PM) oraz dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u EM i PM). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może powodować zwiększenie stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, gdy pacjent leczony jest jednocześnie wenlafaksyną i inhibitorem CYP3A4.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Lit

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i litu może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego (patrz podpunkt „Zespół serotoninowy”).

Diazepam

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

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne imipraminy ani 2-hydroksyimipraminy. Po podaniu wenlafaksyny w dawkach od 75 do 150 mg na dobę stwierdzono zależne od dawki zwiększenie wartości AUC 2-hydroksydezypraminy (o 2,5 do 4,5 raza). Imipramina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i imipraminy.

Haloperydol

W badaniu farmakokinetycznym, w którym stosowano haloperydol, stwierdzono, że jednoczesne podawanie wenlafaksyny oraz haloperydolu nie wpływa na okres półtrwania haloperydolu, natomiast powoduje zmniejszenie całkowitego klirensu po podaniu doustnym (o 42%) oraz zwiększenie wartości AUC (o 70%) i C_{max} (o 88%) tego związku.

Rysperydon

Wenlafaksyna powodowała zwiększenie o 50% wartości AUC rysperydonu, nie zmieniała natomiast w sposób istotny profilu farmakokinetycznego całkowitej frakcji aktywnej (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Jednoczesne podawanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników w ramach badania interakcji farmakokinetycznych obu tych produktów powodowało zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40%, nie zmieniając jednocześnie stężenia w osoczu jego aktywnego metabolitu (α -hydroksymetoprololu). Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływał na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani jej aktywnego metabolitu (O-demetylowenlafaksyny). Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie wenlafaksynę i metoprolol.

Indynawir

W badaniu farmakokinetycznym, w którym stosowano indynawir, stwierdzono zmniejszenie o 28% wartości AUC oraz zmniejszenie o 36% wartości C_{max} indynawiru. Indynawir nie wpływał na właściwości farmakokinetyczne 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 rozród (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 potencjalnym ryzykiem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, SNRI), również stosowanie wenlafaksyny aż do porodu lub okresu krótko przed porodem może spowodować objawy odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w późnym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania karmienia przez zgłębnik, wspomaganie oddychania lub długotrwałej hospitalizacji. Powikłania takie mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN - ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

U noworodków matek, które stosowały SSRI lub SNRI w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, uporczywy płacz oraz trudności ze ssaniem lub problemy ze spaniem. Wymienione objawy mogą albo wynikać z działania serotoninerгіcznego albo być objawami ekspozycji na produkt. W większości przypadków obserwuje się je bezpośrednio po lub w ciągu 24 godzin od porodu.

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit (O-demetylowenlafaksyna) przenikają do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu zgłaszano u noworodków karmionych piersią przypadki podrażnienia, płaczu i nieprawidłowości związanych ze snem. Zgłaszano również objawy odpowiadające objawom odstawienia wenlafaksyny, występujące po zaprzestaniu karmienia piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o

kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia produktem Venlectine biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Każdy produkt leczniczy, który wpływa na procesy psychiczne, może zaburzać proces oceny, myślenia oraz sprawność motoryczną. Dlatego pacjentów przyjmujących wenlafaksynę należy ostrzec, że ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być ograniczone.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi (u >1/10 pacjentów) objawami niepożądanymi były: nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, ból głowy i pocenie się (w tym poty nocne).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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, krwawienie z przewodu pokarmowego		Krwawienie z błon śluzowych, wydłużony czas krwawienia, trombocytopenia, nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, hiponatremia, zapalenie wątroby, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), zwiększone stężenie prolaktyny we krwi
Zaburzenia układu	Suchość w jamie	Niezwykłe sny, zmniejszone	Apatia, omamy, drgawki	Akatzja/niepokój psychoruchowy,	Złośliwy zespół neuroleptyczny

nerwowego	ustnej (10,0%), ból głowy (30,3%)*	libido, zawroty głowy, zwiększone napięcie mięśniowe (hipertonia), bezsenność, nerwowość, parestezje, uspokojenie polekowe, drżenie, stan splątania, depersonalizacja	kloniczne mięśni, pobudzenie, zaburzenia koordynacji i równowagi	drgawki, reakcje maniakalne	(ang. NMS), zespół serotoninowy, majaczenie, reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna, myśli i zachowania samobójcze**, układowe zawroty głowy, agresja ***
Zaburzenia zmysłów		Zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia	Zaburzenia smaku, szum w uszach		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia krwi do głowy/nagłe zaczerwienienie twarzy), kołatanie serca	Niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie, częstoskurcz		Niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT, migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie			Eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (20,0%)	Zmniejszony apetyt (anoreksja), zaparcie, wymioty	Bruksizm, biegunka		Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pocenie się (w tym poty nocne) (12,2%)		Wysypka, łysienie		Rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia ejakulacji /orgazmu (mężczyźni), brak orgazmu, zaburzenia erekcji (impotencja), zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nasileniem nieregularnego krwawienia (np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny),	Zaburzenia orgazmu (kobiety)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Problemy z oddawaniem moczu (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), częstomocz	Zatrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia (osłabienie), dreszcze	Reakcje nadwrażliwości na światło, obrzęk naczynioruchowy		Anafilaksja

* Wg sumarycznych wyników badań klinicznych, częstość występowania bólu głowy wynosiła 30,3% w grupie wenlafaksyny i 31,3% w grupie placebo.

** W trakcie leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po odstawieniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

*** Patrz punkt 4.4.

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) zwykle prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy i objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle łagodne lub umiarkowanie intensywne i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia, poprzez stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat), określony w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo, był ogólnie podobny do profilu tych działań u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży obserwowano, jako działanie niepożądane, myśli samobójcze. Stwierdzono również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku epizodów dużej depresji, samookaleczania się.

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

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu do obrotu, przypadki przedawkowania wenlafaksyny zgłaszano głównie u osób, które jednocześnie spożyły alkohol i (lub) inne produkty lecznicze. Najczęściej zgłaszane objawy przedawkowania obejmowały: częstoskurcz, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Zgłaszano również: zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), częstoskurcz komorowy, rzadkoskurcz, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

Wyniki opublikowanych badań retrospektywnych pokazują, że ryzyko zgonu związanego z przedawkowaniem może być w przypadku wenlafaksyny większe, niż w przypadku leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, ale mniejsze niż w przypadku trójpierścieniowych 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 zwiększone ryzyko zgonu można przypisać toksyczności przedawkowanej wenlafaksyny, a w jakim pewnym cechom charakterystycznym pacjentów nią leczonych. Aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania, produkt leczniczy zawierający wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości pozwalającej na prawidłowe leczenie pacjenta.

Zalecane leczenie

Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe; należy monitorować rytm serca i objawy życiowe. Nie zaleca się wywoływania wymiotów, jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia. Płukanie żołądka może być wskazane, gdy od przyjęcia produktu upłynęło niewiele czasu lub gdy u pacjenta występują objawy kliniczne. Podanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znana żadna swoista odtrutka 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 związany jest ze zwiększeniem aktywności neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów β -adrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV są bardzo do siebie podobne pod względem całkowitego wpływu, jaki wywierają na wychwyt zwrotny neuroprzekaźników i wiązanie z receptorami.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa *in vitro* w stosunku do mózgowych receptorów muskarynowych, cholinergiczych, H_1 -histaminergiczych i α_1 -adrenergicznych. Aktywność farmakologiczna wobec tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w

przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie na układ sercowo-naczyniowy czy działanie antycholinergiczne i uspokajające.

Wenlafaksyna nie hamuje aktywności monoaminooksydazy (MAO).

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla opioidów i benzodiazepiny.

Epizody dużej depresji

Skuteczność produktów o natychmiastowym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę w leczeniu epizodów dużej depresji została wykazana w pięciu krótkoterminowych (trwających od 4 do 6 tygodni), randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, w których stosowano dawki do 375 mg na dobę. Skuteczność produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę w leczeniu epizodów dużej depresji wykazano w dwóch krótkoterminowych (trwających 8 i 12 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo, w których stosowano dawki od 75 do 225 mg na dobę.

W innym badaniu, dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym badaniu otwartym zareagowali na leczenie produktem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym wenlafaksynę w dawce 75, 150 lub 225 mg, zostali włączeni do badania długoterminowego, w ramach którego zostali losowo przydzieleni albo do grupy kontynuującej stosowanie produktu w dotychczasowej dawce albo do grupy przyjmującej placebo. Uczestników badania obserwowano przez okres do 26 tygodni pod kątem wystąpienia nawrotu.

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom epizodów depresyjnych przez okres 12 miesięcy potwierdzono w kolejnym długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z nawracającymi epizodami dużej depresji, którzy podczas ostatniego epizodu depresji zareagowali na leczenie wenlafaksyną (100 do 200 mg na dobę, w 2 dawkach podzielonych).

Fobia społeczna

Skuteczność kapsułek o przedłużonym uwalnianiu twardych zawierających wenlafaksynę, w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech 12-tygodniowych, wieloośrodkowych badaniach z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, kontrolowanych placebo, w których stosowano zmienne dawki oraz w jednym 6-miesięcznym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, kontrolowanym placebo, w którym dawki stałe/zmienne stosowano u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę. W trwającym 6 miesięcy badaniu nie znaleziono żadnych dowodów, by stosowanie dawek od 150 do 225 mg na dobę było bardziej skuteczne, niż stosowanie dawki 75 mg na dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Co najmniej 92% wenlafaksyny podanej w pojedynczej dawce doustnej w formie produktu o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita dostępność biologiczna wynosi od 40% do 45%, co spowodowane jest przez metabolizm pierwszego przejścia. Po podaniu produktu o natychmiastowym uwalnianiu zawierającego wenlafaksynę, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godzin. Po podaniu kapsułek o przedłużonym uwalnianiu twardych zawierających wenlafaksynę, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w

osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godzin. Po podaniu równych dawek dobowych wenlafaksyny w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu oraz kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu twardych, wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu twardych wchłania się wolniej, ale stopień wchłaniania jest taki sam, jak w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV, w zakresie stężeń terapeutycznych, w minimalnym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio w 27% i 30%). Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi w przypadku wenlafaksyny $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Metabolizm

Wenlafaksyna jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do głównego aktywnego metabolitu (ODV) przy udziale CYP2D6, natomiast do mniej istotnego i mniej aktywnego metabolitu (N-demetylowenlafaksyny) przy udziale CYP3A4. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamowała aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4.

Wydalanie

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Zarówno wiek jak i płeć nie wpływają w sposób istotny na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny i ODV.

Pacjenci intensywnie/słabo metabolizujący przy udziale CYP2D6

U pacjentów słabo metabolizujących przy udziale CYP2D6 stężenie wenlafaksyny w osoczu jest większe, niż u pacjentów intensywnie metabolizujących przy udziale tego izoenzymu. Ponieważ całkowita ekspozycja (AUC) na wenlafaksynę i ODV jest w obu grupach podobna, nie ma potrzeby wprowadzania różnych schematów dawkowania dla tych grup pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (stopień A w skali Child-Pugh) i umiarkowanymi (stopień B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby, okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były wydłużone w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Klirens zarówno wenlafaksyny jak i ODV po podaniu doustnym był zmniejszony. Stwierdzono występowanie dużej zmienności międzypodmiotowej. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast 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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach oraz na myszach nie stwierdzono, by wenlafaksyna działała rakotwórczo. Nie działała również mutagennie w szeregu badań *in vitro* oraz *in vivo*.

W trakcie badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozród, u szczurów stwierdzono zmniejszenie masy potomstwa, zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna tych zgonów. Przedstawione zdarzenia wystąpiły podczas zastosowania wenlafaksyny w dawce 30 mg/kg mc./dobę, która, w przeliczeniu na mg/kg mc., jest czterokrotnie większa od dobowej dawki 375 mg stosowanej u ludzi. Dawka, która nie wywoływała wspomnianych zdarzeń, była równa 1,3-krotności dawki stosowanej u ludzi. Ryzyko u ludzi nie jest znane.

W badaniu, w którym szczury obojga płci były poddane działaniu ODV zaobserwowano zmniejszenie płodności. Ekspozycja na ODV była zawarta w granicach od równej do 2 razy większej od tej, jaka u ludzi występuje po zastosowaniu dawki 375 mg na dobę. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloz
Eudragit RS 100
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Skład otoczki tabletki:
Eudragit E 100

Skład otoczki kapsułki:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Erytrozyna
Indygokarmin
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające 28 lub 56 kapsułek w blistrach PVC/PE/PVDC/Aluminium po 7 sztuk.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12735

Pozwolenie nr 12734

Pozwolenie nr 12501

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.03.2007

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.03.2007

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO