

1. NAZWA RODUKTU LECZNICZEGO

Efexiva, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Jasnoróżowe kapsułki żelatynowe twarde, zawierające białe lub białawe peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie epizodów dużej depresji.
- Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.
- Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.
- Leczenie fobii społecznej.
- Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku, z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dawkę początkową 75 mg/dobę, korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 375 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Jeśli jest to wskazane ze względu na nasilenie objawów, dawkę można zwiększać w krótszych odstępach czasu, ale nie częściej niż co 4 dni.

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

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać przebieg leczenia każdego pacjenta. Długotrwałe leczenie może być również odpowiednie w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji (ang. major depressive episodes - MDE). W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak stosowana w leczeniu epizodu depresji.

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dawkę początkową 75 mg/dobę, korzystne może

być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

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

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać przebieg leczenia każdego pacjenta.

Fobia społeczna

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

Jednak u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dawkę początkową 75 mg/dobę, można rozważyć zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

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

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać przebieg leczenia każdego pacjenta.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Zaleca się, aby wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg/dobę stosować przez 7 dni, a następnie dawkę zwiększyć do 75 mg/dobę. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dawkę 75 mg/dobę, korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

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

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać przebieg leczenia każdego pacjenta.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki wenlafaksyny wyłącznie ze względu na wiek pacjenta. Jednak należy zachować ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwość występujących z wiekiem zaburzeń czynności nerek i zmian wrażliwości oraz powinowactwa przekąźników nerwowych). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a pacjentów uważnie obserwować w przypadku, gdy wymagane jest zwiększenie dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie wenlafaksyny u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności wenlafaksyny i nie uzasadniają jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki o połowę. Ze względu jednak na międzyosobnicze różnice wartości klirensu, może być pożądane indywidualne ustalanie dawki dla każdego pacjenta.

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie zmniejszenia dawki o ponad 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka terapii.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności, chociaż zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów, u których szybkość filtracji kłębuszkowej (GFR) wynosi od 30 do 70 ml/min. U pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 50%. Ze względu jednak na międzyosobnicze różnice w wartości klirensu, może być pożądane indywidualne ustalanie dawki dla każdego pacjenta.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia wenlafaksyną

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. W przypadku przerwania leczenia wenlafaksyną należy stopniowo zmniejszać jej dawkę przez co najmniej 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu przyjmowania produktu wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki, a następnie ponowne jej zmniejszanie w wolniejszym tempie.

Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie kapsułek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu podczas posiłku, każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze. Kapsułki trzeba połykać w całości, bez dzielenia, zgniatania, żucia lub rozpuszczania.

Wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, stosując najbardziej zbliżoną, równoważną dawkę dobową. Na przykład, wenlafaksynę w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy na dobę można zamienić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla każdego pacjenta.

Kapsułki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu zawierają granulki, które powoli uwalniają substancję czynną do przewodu pokarmowego. Nierozpuszczalna część tych granulek zostaje wydalona i może być widoczna w kale.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne leczenie nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z takimi objawami, jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Leczenia wenlafaksyną nie wolno rozpoczynać w ciągu co najmniej 14 dni od przerwania stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO.

Wenlafaksynę trzeba odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkty 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 myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania wyraźnej 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 również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem 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 wykazujący znacznego stopnia skłonności samobójcze przed rozpoczęciem leczenia należą do grupy zwiększonego ryzyka 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, przyjmujących 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 wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Wenlafaksyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi częściej niż u grupy, której podawano placebo obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu). Jeśli ze względów klinicznych podjęta zostanie jednak decyzja o zastosowaniu wenlafaksyny, pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto brak danych na temat bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży dotyczących wzrastania, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zespół serotoninowy

Podobnie, jak w przypadku innych leków o działaniu serotoninergicznym, podczas leczenia wenlafaksyną (zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami, takimi jak inhibitory MAO, które mogą wpływać na układ neuroprzewodnictwa serotoninergicznego) możliwe jest wystąpienie potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Do objawów zespołu serotoninowego mogą należeć zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, chwiejne ciśnienie tętnicze krwi, hipertermia), aberracje neuromięśniowe (np. wzmożone odruchy, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jaskra z wąskim kątem

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub pacjentów z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskry z zamkniętym kątem).

Ciepłota tętnicze krwi

Podczas leczenia wenlafaksyną często opisywano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki znacznego zwiększenia ciśnienia tętniczego, które wymagały natychmiastowego leczenia. U wszystkich pacjentów należy uważnie skontrolować ciśnienie tętnicze, a istniejące nadciśnienie należy ustabilizować przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki należy okresowo kontrolować ciśnienie tętnicze. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się pogorszyć w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Częstość czynności serca

W trakcie leczenia, zwłaszcza dużymi dawkami, może wystąpić przyspieszenie czynności serca. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których takie działanie może pogorszyć współistniejące choroby.

Choroby serca i ryzyko zaburzeń rytmu serca

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza po przedawkowaniu wenlafaksyny. Przed przepisaniem wenlafaksyny pacjentom ze dużym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, leczenie wenlafaksyną należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie i uważnie monitorować tych pacjentów w trakcie leczenia. U każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki, należy przerwać leczenie.

Hiponatremia

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano najczęściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne i pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi z innych przyczyn.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze, które hamują wychwyt serotoniny, mogą spowodować zaburzenia czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę ryzyko krwawień w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwotoków z przewodu pokarmowego, może być większe. Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do krwawień, w tym pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne.

Cholesterol w surowicy

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u 5,3% pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące wenlafaksyną (oraz u 0% pacjentów otrzymujących w tym czasie placebo) stwierdzono klinicznie istotne zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy. W przypadku długotrwałego leczenia należy rozważyć pomiary stężenia cholesterolu w surowicy pacjenta.

Stosowanie skojarzone ze środkami zmniejszającymi masę ciała

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa skojarzonego stosowania wenlafaksyny i leków zmniejszających masę ciała, w tym fenterminy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wymienionych leków. Wenlafaksyna nie jest wskazana w celu zmniejszenia masy ciała ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z innymi produktami.

Mania i hipomania

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

Agresja

U niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić agresja. Zachowanie agresywne opisywano na początku leczenia, podczas zmiany dawki i po przerwaniu leczenia.

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

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia często występują objawy odstawienia, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane w związku z przerywaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) występowały u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i u 17% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia, wielkości stosowanej dawki oraz szybkości jej zmniejszania. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senné), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Objawy te są na ogół łagodne do umiarkowanych, jednak u części pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Występują zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). Dlatego podczas odstawiania wenlafaksyny zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktyzja/pobudzenie psychomotoryczne

Stosowanie wenlafaksyny może wiązać się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub niepokojącym uczuciem pobudzenia z koniecznością poruszania się i niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Jest to bardziej prawdopodobne podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki leku u pacjentów z objawami aktyzji może być szkodliwe.

Suchość w ustach

U 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną opisywano suchość błony śluzowej jamy ustnej. Może to zwiększyć ryzyko próchnicy, dlatego należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) może zaburzać kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO

Wenlafaksyny nie wolno stosować w skojarzeniu z nieodwracalnymi, nieselektywnymi inhibitorami MAO. Stosowania wenlafaksyny nie wolno rozpoczynać w ciągu co najmniej 14 dni od przerwania leczenia nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO. Wenlafaksynę trzeba odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO (moklobemid)

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z odwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO (takim jak moklobemid) ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO można zastosować krótszy niż 14 dni okres odstawienia przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną. Zaleca się, aby wenlafaksynę odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.4).

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Linezolidu (antybiotyk), który jest słabym odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO, nie należy stosować u pacjentów leczonych wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

Opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych u pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto wkrótce po zakończeniu leczenia IMAO lub gdy wenlafaksynę odstawiono na krótko przed rozpoczęciem leczenia IMAO. Działania niepożądane obejmowały drżenie, mioklonie, pocenie się, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z cechami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Zespół serotoninowy

Podobnie, jak w przypadku innych leków o działaniu serotoninergicznym, istnieje możliwość wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego podczas leczenia wenlafaksyną, zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na przekąźniki nerwowego układu serotonergicznego (np. tryptany, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy - SSRI, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotonininy - SNRI, lit, sybutramina, tramadol, ziele dziurawca - *Hypericum perforatum*), z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotonininy (takimi jak inhibitory MAO) lub prekursorami serotonininy (jak preparaty tryptofanu).

Jeśli jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i SSRI, SNRI lub agonisty receptora serotoninowego (tryptanu) ma kliniczne uzasadnienie, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Nie zaleca się skojarzonego stosowania wenlafaksyny i prekursorów serotonininy (takich jak preparaty tryptofanu), patrz punkt 4.4.

Substancje wpływające na ośrodkowy układ nerwowy

Nie oceniono ryzyka jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i innych substancji wpływających na ośrodkowy układ nerwowy. Z tego względu zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego stosowania wymienionych leków.

Etanol

Wykazano, że wenlafaksyna nie nasila zaburzenia sprawności umysłowej i motorycznej, wywołanego przez etanol. Jednak podobnie jak w przypadku wszystkich substancji działających na OUN, pacjentom należy odradzić picie alkoholu w czasie leczenia wenlafaksyną.

Wpływ innych produktów leczniczych na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

W badaniu farmakokinetycznym podanie ketokonazolu osobom dobrze metabolizującym (ang. extensive metabolisers - EM) oraz słabo metabolizującym (ang. poor metabolisers - PM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, powodowało zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (odpowiednio o 70% i 21% u EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (odpowiednio o 33% i 23% u EM i PM).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, worykonazolu, posakonazolu, ketokonazolu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 i wenlafaksyny.

Wpływ wenlafaksyny na inne produkty lecznicze

Lit

W przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i litu możliwe jest wystąpienie zespołu serotoninowego (patrz „Zespół serotoninowy”).

Diazepam

Wenlafaksyna nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne diazepamu ani jego czynnego metabolitu, demetylodiazepamu. Wydaje się, że diazepam nie wpływa na farmakokinetykę ani wenlafaksyny, ani O-demetylowenlafaksyny. Nie wiadomo, czy istnieje interakcja farmakokinetyczna i (lub) farmakodynamiczna z innymi benzodiazepinami.

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływała na farmakokinetykę imipraminy i 2-OH-imipraminy. Stwierdzono, że podawanie wenlafaksyny w dawce od 75 mg do 150 mg na dobę powodowało zależne od dawki, od 2,5- do 4,5-krotne zwiększenie wartości AUC dla 2-OH-imipraminy. Imipramina nie wpływała na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i imipraminy.

Haloperydol

Badanie farmakokinetyczne dotyczące haloperydolu wykazało zmniejszenie całkowitego klirensu po podaniu doustnym o 42%, zwiększenie wartości AUC o 70%, a wartości C_{max} o 88%, bez zmiany okresu półtrwania haloperydolu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów leczonych jednocześnie haloperydolem i wenlafaksyną. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Rysperydon

Wenlafaksyna zwiększa wartość AUC rysperydonu o 50%, ale nie zmienia znacząco profilu farmakokinetycznego całkowitej czynnej frakcji (rysperydon plus 9-hydroksyrysperydon). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Jednoczesne podanie wenlafaksyny i metoprololu zdrowym ochotnikom w ramach badania interakcji farmakokinetycznej spowodowało zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40%, bez zmiany stężenia jego czynnego metabolitu alfa-hydroksymetoprololu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie jest znane. Metoprolol nie zmienia profilu farmakokinetycznego wenlafaksyny ani jej czynnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

Indynawir

Badanie farmakokinetyczne wykazało zmniejszenie o 28% wartości AUC i o 36% wartości C_{max} dla indynawiru. Indynawir nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Wenlafaksynę wolno stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy oczekiwana korzyść z leczenia przeważa nad możliwym ryzykiem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI/SNRI), stosowanie wenlafaksyny w okresie ciąży lub na krótko przed porodem naraża noworodka na wystąpienie objawów odstawienia. U niektórych noworodków poddanych działaniu wenlafaksyny w późnym okresie trzeciego trymestru ciąży rozwijały się powikłania, wymagające zastosowania

karmienia przez zgłębnik, wspomaganie oddychania lub długotrwałej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w czasie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Wprawdzie w żadnych z badań nie poszukiwano związku między wystąpieniem PPHN a leczeniem SSRI, ale ze względu na podobny mechanizm działania (hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny) nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka podczas stosowania wenlafaksyny.

U noworodków, których matki przyjmowały SSRI lub SNRI w późnym okresie ciąży, można obserwować następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonię, uporczywy płacz i trudności ze ssaniem lub snem.

Objawy te mogą być spowodowane albo działaniem serotoninergicznym, albo wynikiem ekspozycji na produkt. W większości przypadków powikłania te obserwuje się bezpośrednio lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej czynny metabolit, O-demetylowenlafaksyna, przenikają do mleka kobiecego. W okresie po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu opisywano przypadki płaczu, drażliwości i zaburzeń snu u karmionych piersią niemowląt. Również po przerwaniu karmienia piersią notowano objawy odpowiadające objawom obserwowanym po odstawieniu wenlafaksyny. Nie można wykluczyć takiego ryzyka u karmionego piersią niemowlęcia. Z tego względu należy podjąć decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź o dalszym stosowaniu lub odstawieniu wenlafaksyny, biorąc pod uwagę korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia wenlafaksyną dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Każdy psychotropowy produkt leczniczy może zaburzać zdolność oceny, myślenia lub sprawność motoryczną. Z tego względu wszystkich pacjentów otrzymujących wenlafaksynę należy ostrzec o możliwości zaburzenia ich zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych (>1/10) reakcji niepożądanych podczas badań klinicznych należały nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Reakcje niepożądane wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością.

Częstość występowania określono następująco: 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 (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 w obrębie błon śluzowych, wydłużony czas krwawienia, małopłytkowość, nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza,

					niedokrwistość plastyczna, neutropenia i pancytopenia)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, hiponatremia, zapalenie wątroby, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, zwiększenie stężenia prolaktyny
Zaburzenia układu nerwowego	Suchość błony śluzowej jamy ustnej (10%), ból głowy (30,3%)*	Nieprawidłowe marzenia senne, zmniejszone libido, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zwiększone napiecie mięśni (hipertonía), bezsennaść, nerwowość, mrowienie, uspokojenie, drżenie, splątanie depersonalizacja	Apatia, omamy, mioklonie, pobudzenie, zaburzenia koordynacji i równowagi	Akatzja lub niepokój psychoruchowy, drgawki, reakcje maniakalne	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, majaczenie, reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskinezy), dyskinezy późne, myśli i zachowania samobójcze**, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, agresja***
Zaburzenia zmysłów		Zaburzenia akomodacji, rozszerzenie żrenic, zaburzenia widzenia	Zmieniony smak, szumy uszne		Jaskra z zamkniętym kątem
Zaburzenia serca/zaburzeni a naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych (głównie uderzenia gorąca lub nagłe zaczerwienienie twarzy), kołatanie serca	Niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie, tachykardia		Niedociśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QT, migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej		Ziewanie			Eozynofilia płucna

i śródpiersia					
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (20,0%)*	Zmniejszone łaknienie (jadłowstręt), zaparcie, wymioty	Bruksizm, biegunka		Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pocenie się (w tym nocne poty) [12,2%]		Wysypka, łysienie		Rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi/ Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia ejakulacji /orgazmu (u mężczyzn), brak orgazmu, zaburzenia wzwodu (impotencja), zaburzenia oddawania moczu (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), zaburzenia miesiączkowania związane z nasileniem krwawienia lub nasileniem nieregularnego krwawienia (np. krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny), częstomocz	Zaburzenia orgazmu (u kobiet), zatrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu	
Organizm jako całość		Astenia (osłabienie), dreszcze	Obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło		Anafilaksja

* Łącznie w badaniach klinicznych częstość występowania bólu głowy wynosiła 30,3% dla wenlafaksyny i 31,3% dla placebo.

** Podczas leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

*** Patrz punkt 4.4

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi objawami są: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, ból głowy i objawy grypopodobne. Objawy te mają zazwyczaj łagodny do umiarkowanego przebieg i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Z tego względu, gdy leczenie wenlafaksyną nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie jego dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie myśli samobójczych. Częściej zgłaszano również występowanie wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczeń.

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

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki przedawkowania wenlafaksyny, głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w przypadku przedawkowania są tachykardia, zmiany poziomu świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Do innych opisywanych działań należą: zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużenie zespołu QRS), tachykardia komorowa, bradykardia, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia równowagi i zgon.

Opublikowane badania retrospektywne donoszą, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w przypadku leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, ale mniejszym 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 stwierdzenie zwiększonego ryzyka zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. W celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem.

Zalecone leczenie

Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe. Konieczne jest monitorowanie rytmu serca i innych ważnych parametrów życiowych. Jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia, nie jest wskazane wywołanie wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli zostanie wykonane wkrótce po przyjęciu produktu lub u pacjentów z objawami klinicznymi. Podanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znana swoista odtrutka dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne.
Kod ATC: N06AX16

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze wzmocnieniem aktywności neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania niekliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna (ODV), są inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Ponadto wenlafaksyna nieznacznie hamuje wychwyt zwrotny dopaminy. Wenlafaksyna i jej czynny metabolit zmniejszają odpowiedź beta-adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i wielokrotnym. Wenlafaksyna i ODV wykazują duże podobieństwo w odniesieniu do ogólnego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie się z receptorami.

W warunkach *in vitro* wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H₁-histaminowym ani alfa-1-adrenergicznym w mózgu szczura. Aktywność farmakologiczna wobec tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwocholinergiczne, uspokajające oraz działania sercowo-naczyniowe.

Wenlafaksyna nie ma zdolności hamowania monoaminooksydazy (MAO).

Badania *in vitro* wykazały, że wenlafaksyna nie wykazuje praktycznie żadnego powinowactwa do receptorów opioidowych i benzodiazepinowych.

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji wykazano w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, krótkotrwałych (od 4 do 6 tygodni) badaniach z zastosowaniem dawek do 375 mg na dobę. Skuteczność wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji ustalono w dwóch kontrolowanych placebo, krótkotrwałych (8 i 12 tygodni) badaniach, w których stosowano dawki od 75 do 225 mg na dobę.

W jednym długotrwałym badaniu dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym otwartym badaniu zareagowali na leczenie wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu (w dawce 75 mg, 150 mg lub 225 mg), zostali przydzieleni losowo do grupy przyjmującej w dalszym ciągu tę samą dawkę wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub do grupy otrzymującej placebo. Czas obserwacji wynosił do 26 tygodni (do stwierdzenia nawrotu choroby).

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom epizodów depresji przez 12 miesięcy potwierdzono w drugim długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą, z udziałem dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z nawracającymi epizodami depresji, którzy zareagowali podczas ostatniego nawrotu na leczenie wenlafaksyną (w dawce od 100 mg do 200 mg na dobę, przyjmowanych dwa razy na dobę).

Zaburzenie lękowe uogólnione

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsulek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. generalised anxiety disorder - GAD) została potwierdzona u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych w dwóch kontrolowanych placebo, trwających 8 tygodni badaniach z zastosowaniem stałych dawek (od 75 mg do 225 mg na dobę), w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem stałych dawek (od 75 mg do 225 mg na dobę) oraz w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5 mg, 75 mg i 150 mg na dobę).

Wprawdzie dowiedziono przewagę dawki 37,5 mg na dobę nad placebo, ale dawka ta nie zawsze była tak skuteczna, jak większe dawki.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych w czterech wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo, 12-tygodniowych badaniach w grupach równoległych, z podwójnie ślełą próbą, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu w grupach równoległych, z podwójnie ślełą próbą, z zastosowaniem stałych lub zmiennych dawek. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 mg do 225 mg na dobę. Badanie trwające 6 miesięcy nie wykazało większej skuteczności w grupie pacjentów otrzymującej dawki od 150 mg do 225 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 75 mg na dobę.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku została potwierdzona w dwóch wieloośrodkowych, 12-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z lękiem napadowym z agorafobią lub bez agorafobii. Dawka początkowa w tym badaniu wynosiła 37,5 mg na dobę przez 7 dni, a następnie pacjenci otrzymywali stałe dawki od 75 mg do 150 mg na dobę w jednym badaniu i od 75 mg do 225 mg na dobę w drugim badaniu.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i zapobieganie nawrotom zostało potwierdzone również w jednym długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą, w grupach równoległych u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie otwarte. Pacjenci otrzymywali w dalszym ciągu takie same dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak w końcowym etapie fazy otwartej (75 mg, 150 mg lub 225 mg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest w dużym stopniu metabolizowana, głównie do czynnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ODV). Średni okres półtrwania wenlafaksyny i ODV w osoczu ($\pm$ OS) wynosi, odpowiednio, 5 ± 2 godziny i 11 ± 2 godziny. Stan stacjonarny stężenia wenlafaksyny i ODV uzyskuje się w ciągu 3 dni wielokrotnego podawania doustnego. Kinetyka wenlafaksyny i ODV jest liniowa w zakresie dawek dobowych od 75 mg do 450 mg.

Wchłanianie

Co najmniej 92% podanej doustnie pojedynczej dawki wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu zostaje wchłonięte. Bezwzględna biodostępność leku wynosi od 40% do 45% ze względu na metabolizm pierwszego przejścia. Po podaniu wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu maksymalne stężenie w osoczu wenlafaksyny i ODV uzyskuje się odpowiednio w ciągu 2 i 3 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie wenlafaksyny i ODV uzyskuje się w ciągu 5,5 i 9 godzin. W przypadku podawania równych dobowych dawek wenlafaksyny w postaci albo tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, albo kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się wolniej, ale stopień wchłaniania jest taki sam, jak w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie wpływa na biodostępność wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Wenlafaksyna podlega rozległemu metabolizmowi w wątrobie. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna przekształcana jest przez izoenzym CYP2D6 do głównego czynnego metabolitu ODV. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana również przy udziale CYP3A4 do mniej znaczącego i mniej aktywnego metabolitu N-demetylowenlafaksyny.

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6, a nie hamuje izoenzymów CYP1A2, CYP2C9 lub CYP3A4.

Wydalanie

Wenlafaksyna i jej metabolity są wydalone głównie przez nerki. Około 87% podanej dawki wenlafaksyny wykrywane jest w moczu w ciągu 48 godzin albo w postaci niezmienionej wenlafaksyny (5%), niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%) lub innych mniej istotnych, nieczynnych metabolitów (27%). Średni klirens osoczowy ($\pm$ OS) wenlafaksyny wynosi $1,3 \pm 0,6$ l/godzinę/kg, a jej czynnego metabolitu ODV $0,4 \pm 0,2$ l/godzinę/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Wiek i płeć pacjentów nie wpływają znacząco na farmakokinetykę wenlafaksyny i ODV.

Osoby dobrze lub słabo metabolizujące z udziałem izoenzymu CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest większe u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6 niż u osób dobrze metabolizujących. Ze względu na to, że całkowita ekspozycja (AUC) na wenlafaksynę i ODV jest podobna w obydwu grupach pacjentów, stosowanie różnych schematów dawkowania nie jest u nich konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były wydłużone w porównaniu z osobami zdrowymi. Klirens obydwu substancji po podaniu dopustnym był zmniejszony. Odnotowano znaczną zmienność międzyosobniczą. Liczba danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczona (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów poddawanych dializie okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do osób zdrowych, zaś okres półtrwania ODV w fazie eliminacji był wydłużony o około 142%, a klirens zmniejszony o 56%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów wymagających hemodializy konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wenlafaksyny na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego. W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* wenlafaksyna nie miała działania mutagennego.

Badania na szczurach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały zmniejszenie masy ciała młodych, zwiększenie liczby martwo urodzonych płodów i zwiększoną liczbę padnięć młodych w pierwszych 5 dniach karmienia. Przyczyna padnięć jest nieznana. Działanie to występowało przy dawce 30 mg/kg mc./dobę, czterokrotnie większej niż dobową dawkę wenlafaksyny u ludzi, wynoszącą 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg mc.). Dawka, która nie powodowała takiego działania, wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

W badaniu, w którym zarówno samce, jak i samice szczurów otrzymywały O-demetylowenlafaksynę, obserwowano zmniejszoną płodność. Ekspozycja na ODV była w przybliżeniu 1 do 2 razy większa niż ekspozycja na wenlafaksynę w dawce 375 mg/dobę, stosowanej u ludzi. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Składniki rdzenia peletek:

Celuloza mikrokryształiczna

Hypromelozę

Składniki otoczki peletek:

Alkohol cetostearylowy

Poliakrylanu dyspersja 30% (w suchej postaci etylu akrylanu i metylu metakrylanu kopolimer)

Nonoksynol

Makrogol 6000

Talk

Składniki kapsułki nr 1:

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP.

Wielkość opakowań:

Blistry zawierają: 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 i 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Butelki zawierają: 60, 100, 250 i 500 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15574

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

14.05.2009/1.09.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**