CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axyven, 37,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Axyven, 75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Axyven, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Axyven, 37,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 37,5 mg wenlafaksyny (w postaci chlorowodorku).

Axyven, 75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75 mg wenlafaksyny (w postaci chlorowodorku).

Axyven, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg wenlafaksyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Axyven 37,5 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3 mg laktozy.
Axyven 75 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3,4 mg laktozy.
Axyven 150 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

37,5 mg: okrągłe o średnicy 7 mm, obustronnie wypukłe, białe do białawych, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z (niewielkim) nacięciem z jednej strony.
75 mg: okrągłe o średnicy 7,5 mm, obustronnie wypukłe, białe do białawych, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z (niewielkim) nacięciem z jednej strony.
150 mg: okrągłe o średnicy 9,5 mm, obustronnie wypukłe, białe do białawych, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z (niewielkim) nacięciem z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.
Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.
Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.
Leczenie fobii społecznej.
Leczenie napadów paniki z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg jeden raz na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. W klinicznie uzasadnionych przypadkach, wynikających z ciężkości objawów, zwiększanie dawki może odbywać się w krótszych odstępach, ale nie krótszych niż 4 dni.

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

Pacjentów należy leczyć wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, indywidualnie u każdego pacjenta.
Leczenie długoterminowe może być również właściwe w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy od uzyskania remisji.

Uogólnione zaburzenia lękowe
Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg jeden raz na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

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

Pacjentów należy leczyć wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej.
Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Fobia społeczna
Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg jeden raz na dobę. Brak dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.

Jednakże w przypadku pacjentów, którzy nie reagują na dawkę początkową 75 mg na dobę, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

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

Pacjentów należy leczyć wystarczająco długo, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, indywidualnie u każdego pacjenta.

Napady paniki
Zalecane dawkowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 37,5 mg na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych związanych z wielkością dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4).

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci powinni być leczeni wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Należy jednak zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekaźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a pacjentów należy uważnie monitorować, kiedy wymagane jest zwiększenie dawki.

Dzieci i młodzież
Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży.
Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.

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

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

Zaburzenia czynności nerek
Mimo tego, że zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. „glomerular filtration rate", GFR) w zakresie od 30 do 70 ml/min, to jednak zalecana jest ostrożność. W przypadku pacjentów wymagających hemodializy oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min), dawkę należy zmniejszyć o 50%. Ze względu na występującą u tych pacjentów zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Objawy odstawienia obserwowane podczas przerywania leczenia wenlafaksyną
Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku odstawiania wenlafaksyny, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jednak czas wymagany do stopniowego zmniejszania dawki i stopień jej zmniejszenia może zależeć od dotychczas przyjmowanej dawki, czasu trwania terapii i indywidualnych cech pacjenta. U niektórych pacjentów konieczne może być bardzo stopniowe odstawienie leku przez miesiące lub dłużej. Jeżeli jednak po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania
Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie wenlafaksyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu muszą być połykane w całości i popijane płynem, nie wolno ich dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci leczeni wenlafaksyną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po dobraniu dawki równoważnej. Na przykład, pacjenci przyjmujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy na dobę, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg jeden raz na dobę. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu wenlafaksyny zachowuje swój kształt, uwalniając substancję czynną podczas całego procesu trawienia i jest wydalana w nienaruszonym stanie z kałem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak: pobudzenie, drżenie i hipertermia.
Nie wolno rozpoczynać leczenia wenlafaksyną przez co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.

Przyjmowanie wenlafaksyny musi być przerwane na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedawkowanie
Pacjenta należy pouczyć, aby nie spożywał alkoholu, ze względu na jego wpływ na OUN, możliwość klinicznego nasilenia się zaburzeń psychicznych i możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji z wenlafaksyną, w tym depresyjnego wpływu na OUN (punkt 4.5). Przypadki przedawkowania wenlafaksyny, w tym ze skutkiem śmiertelnym, notowano głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.9).

Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby
Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy uważnie obserwować 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. Co więcej, zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. Takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami dużej depresji należy podjąć w przypadku pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych.

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

Podczas leczenia, zwłaszcza na początku i w przypadku zmiany dawki, należy dokładnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności uzyskania niezwłocznej porady lekarskiej.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Axyven nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli pomimo tego, w oparciu o wskazania kliniczne, podjęta 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 w odniesieniu do wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny.

Zespół serotoninowy
Podczas leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu stan zwany zespołem serotoninowym, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne leki mogące wpływać na system neuroprzekaźników serotoninergicznych (w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), opioidy (np. buprenorfina, fentanyl oraz jego odpowiedniki, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna), z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błękit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczną (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), aberracje neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy ze strony żołądka i jelit (np. nudności, wymioty, biegunka). Najcięższa postać zespołu serotoninowego może przypominać NMS z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwymi szybkimi wahaniami parametrów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego i (lub) dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

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

Ciśnienie tętnicze krwi
U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu do obrotu, u niektórych pacjentów opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U wszystkich pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi, a przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność

u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca.

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

Choroby serca oraz ryzyko niemiarowości
Stosowanie wenlafaksyny nie było oceniane u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego też w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT_c, częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP), tachykardii komorowej oraz zaburzeń rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT_c lub częstoskurczu typu TdP. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz wydłużenia odstępu QT_c, należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Drgawki
W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie i pacjentów tych należy dokładnie monitorować. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego pojawiają się drgawki.

Hiponatremia
Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia powyższych przypadków jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne i pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

Nieprawidłowe krwawienia
Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Przypadki krwawienia związanego z przyjmowaniem SSRI i SNRI obejmowały: od siniaków, krwiaków, krwawienia z nosa i wybroczyn po zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego. Leki z grupy SSRI i SNRI, w tym wenlafaksyna, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwotoku. Podobnie jak inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących antykoagulanty i inhibitory płytek.

Cholesterol w surowicy
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy u 5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i u 0% pacjentów przyjmujących placebo. W przypadku długotrwałego leczenia należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie wenlafaksyny z produktami zmniejszającymi masę ciała
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z produktami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą, nie zostało ustalone. Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała nie jest zalecane. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z innymi produktami.

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

Zachowania agresywne
U niektórych pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszane przypadki wystąpiły podczas rozpoczęcia leczenia, zmiany dawki i przerwania leczenia.

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

Przerwanie leczenia
Powszechnie wiadomo, że w przypadku leków przeciwdepresyjnych skutki odstawienia mogą być długotrwałe i ciężkie. Podczas zmiany schematu dawkowania wenlafaksyny, w tym po przerwaniu leczenia, obserwowano u pacjentów samobójstwa/myśli samobójcze i zachowania agresywne. Dlatego pacjentów należy ściśle obserwować po zmniejszeniu dawki lub w trakcie przerywania leczenia (patrz powyżej w punkcie 4.4 – „Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby” i „Zachowania agresywne”). W przypadku przerwania leczenia, zwłaszcza nagłym, występują często objawy z odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano działania niepożądane związane z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia może być uzależnione od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów z 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, ból głowy, zaburzenia widzenia i nadciśnienie. Ogólnie, objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg.
Objawy z odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą być przedłużone (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 4.2). U niektórych pacjentów przerywanie leczenia może trwać miesiącami lub dłużej.

Zaburzenia seksualne
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SNRI.

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

Suchość w jamie ustnej
U 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną zgłaszano suchość w jamie ustnej. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy i należy poinformować pacjentów, że konieczne jest dbanie o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie SSRI lub wenlafaksyną może wpływać na kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

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

Możliwość rozwoju niedrożności przewodu pokarmowego
Ze względu na to, że produkt Axyven, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie odkształcają się i nie zmieniają w przewodzie pokarmowym swojego kształtu w sposób znaczący, zwykle nie należy podawać tego produktu pacjentom z istniejącym uprzednio znacznym zwężeniem przewodu pokarmowego (patologicznym lub jatrogennym) ani pacjentom z dysfagią czy mającym istotne trudności z połykaniem tabletek. Istnieją rzadkie doniesienia o objawach niedrożności związanych z przyjmowaniem leków w postaci niezmieniających kształtu produktów o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów ze stwierdzonym zwężeniem w obrębie przewodu pokarmowego.

Ze względu na to, że produkt Axyven, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest produktem o kontrolowanym uwalnianiu, lek można stosować jedynie u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości (patrz punkt 4.2).

Axyven, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę.
Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO
Wenlafaksyny nie wolno stosować jednocześnie z nieodwracalnymi IMAO. Nie wolno rozpoczynać leczenia wenlafaksyną przez co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO. Przyjmowanie wenlafaksyny musi być przerwane na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (moklobemid)
W związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego nie jest zalecane jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi, selektywnymi IMAO takimi jak moklobemid. Po zakończeniu leczenia odwracalnym IMAO przerwa przed rozpoczęciem stosowania wenlafaksyny może być krótsza niż 14 dni. Przyjmowanie wenlafaksyny musi być przerwane na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkt 4.4).

Odwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (linezolid)
Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym i nieselektywnym IMAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).
Opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych u pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie po zakończeniu leczenia IMAO albo gdy leczenie IMAO rozpoczęto bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Te działania niepożądane obejmowały drżenia mięśni, skurcze miokloniczne, obfite pocenie się, nudności, wymioty, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Zespół serotoninowy
Tak jak w przypadku innych produktów działających serotoninergicznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy, zwłaszcza

w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi oddziaływać na system serotoninergicznych neuroprzekaźników (w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, lit, sibutramina, ziele dziurawca *[Hypericum perforatum]*, opioidy [np. bupenorfina, fentanyl oraz jego odpowiedniki, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna]), z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błękit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptan) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje oddziaływujące na OUN
Ryzyko stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziaływującymi na OUN nie było systematycznie oceniane. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziaływującymi na OUN.

Etanol
Pacjenta należy pouczyć, aby nie spożywał alkoholu, ze względu na jego wpływ na OUN, możliwość klinicznego nasilenia się zaburzeń psychicznych i możliwość wystąpienia niepożądanych interakcji z wenlafaksyną, w tym depresyjnego wpływu na OUN.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT
W wypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT_c, wzrasta ryzyko wydłużenia odstępu QT_c i (lub) wystąpienia arytmii komorowych (np. typu *torsade de pointes*). Należy unikać jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Należą do nich leki z następujących grup:
- leki przeciwarytmiczne klasa Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. moksyfloksacyna).

Powyższa lista nie jest pełna, dlatego należy unikać stosowania innych produktów leczniczych o znanych właściwościach znacznego wydłużania odstępu QT_c.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)
Badania farmakokinetyki ketokonazolu u pacjentów intensywnie (EM, ang. „extensive metabolisers") i słabo (PM, ang. „poor metabolisers") metabolizujących z udziałem CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

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

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

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

Haloperydol
Badania farmakokinetyki z haloperydolem wykazały zmniejszenie o 42% całkowitego doustnego klirensu, zwiększenie wartości AUC o 70%, zwiększenie wartości C_{max} o 88%, ale brak zmiany okresu półtrwania dla haloperydolu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów jednocześnie leczonych haloperydolem i wenlafaksyną. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

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

Metoprolol
Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych wykazało zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40%, podczas gdy stężenie aktywnego metabolitu α-hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

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

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450
W badaniach *in vivo* wykazano, że wenlafaksyna stosunkowo słabo hamuje aktywność enzymu CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamowała aktywności enzymów CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina) i CYP2C9 (tolbutamid) ani CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Doustne środki antykoncepcyjne
Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu zgłaszano przypadki nieplanowanych ciąż u pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia wenlafaksyną. Brak jednoznacznych dowodów potwierdzających, że ciąże te były wynikiem interakcji lekowej z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji wenlafaksyny z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

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

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży, 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 wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka wynikającego ze stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny).

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

Karmienie piersią
Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki płaczu, drażliwości oraz zaburzeń rytmu snu u niemowląt karmionych piersią. Po zaprzestaniu karmienia piersią zgłaszano również objawy odpowiadające objawom przerwania leczenia wenlafaksyną. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia wenlafaksyną, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia wenlafaksyną.

Płodność
Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obu płci poddano działaniu O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność oceny, myślenie i zdolności psychomotoryczne. Dlatego też każdy pacjent przyjmujący wenlafaksynę powinien być poinformowany o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (>1/10) podczas badań klinicznych należały: nudności, suchość w jamie ustnej, ból głowy i pocenie się (w tym poty nocne).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często** *(≥1/10)*	**Często** *(≥1/100 do <1/10)*	**Niezbyt Często** *(≥1/1 000 do <1/100)*	**Rzadko** *(≥1/10 000 do <1/1 000)*	**Bardzo rzadko** *(<1/10 000)*	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza* Niedokrwistość aplastyczna* Pancytopenia* Neutropenia*	Trombocytopenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna*		
Zaburzenia endokrynologiczne				Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego*	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu		Hiponatremia*		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Stan splątania* Depersonalizacja* Nietypowe sny Nerwowość Obniżone libido Pobudzenie* Brak orgazmu	Mania Hipomania Omamy Uczucie oderwania od rzeczywistości Zaburzenia orgazmu Bruksizm* Apatia	Majaczenie (delirium)*		Myśli samobójcze i zachowania samobójcze[a] Agresja[b]
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*[c] Zawroty głowy Ospałość	Akatyzja* Drżenie Parestezje Zaburzenia smaku	Omdlenie Skurcze miokloniczne mięśni* Zaburzenia równowagi* Zaburzenia koordynacji* Dyskineza*	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)* Zespół serotoninowy* Drgawki Dystonia*	Dyskineza późna*	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia Zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie Mydriaza		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*		

Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne*				Zawroty głowy pochodzenia błędnikowe-go
Zaburzenia serca		Tachykardia Kołatanie serca*		*Torsade de pointes** Częstoskurcz komorowy* Migotanie komór Wydłużenie odstępu QT w EKG*		Kardiomio patia stresowa (kardiomio patia takotsubo)*
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze krwi Uderzenia gorąca	Niedociśnienie ortostatyczne Niedociśnienie*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność* Ziewanie		Śródmiąższowa choroba płuc* Eozynofilia płucna*		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Suchość w jamie ustnej Zaparcia	Biegunka* Wymioty	Krwawienie z przewodu pokarmowego*	Zapalenie trzustki*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby *	Zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się* (w tym poty nocne)*	Wysypka Świąd*	Pokrzywka* Łysienie* Wybroczyny Obrzęk naczynioru-chowy* Reakcje nadwrażliwości na światło	Zespół Stevensa-Johnsona* Martwica toksyczno-rozpływna naskórka* Rumień wielopostaciowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Hipertonia		Rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia oddawania Zatrzymanie moczu Częstomocz*	Nietrzymanie moczu*			

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesiączkowy* Krwotok maciczny* Zaburzenia erekcji[b] Zaburzenia ejakulacji[b]				Krwotok poporodowy**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Astenia Dreszcze*			Krwawienia z błony śluzowej*	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi			Przedłużony czas krwawienia*	

*Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu.
** Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).
[a] W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).
[b] Patrz punkt 4.4.
[c] Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po wenlafaksynie była podobna jak po placebo.

Przerwanie leczenia
Zakończenie stosowania wenlafaksyny (szczególnie, kiedy jest nagłe) zazwyczaj prowadzi do wystąpienia objawów z odstawienia. Do najczęściej opisywanych reakcji należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność lub koszmary senne), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy, objawy grypopodobne, zaburzenia widzenia i nadciśnienie. Na ogół objawy te są łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być silne i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Dlatego też, jeśli leczenie wenlafaksyną nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniowe wycofywanie produktu leczniczego z leczenia poprzez zmniejszanie dawki. Jednak u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki lub w trakcie przerywania leczenia wystąpiła ciężka agresja i myśli samobójcze (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież
Ogólnie profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był podobny do profilu występującego u pacjentów dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano występowanie myśli samobójczych. Obserwowano również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz samookaleczenia się, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi, w tym ze skutkiem śmiertelnym. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardię, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS [patrz punkt 5.1]), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, hipoglikemia, zawroty głowy oraz zgon. Objawy ciężkiego zatrucia mogą wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu około 3 gramów wenlafaksyny.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne pokazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu zwiększone ryzyko zgonu może być przypisane toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną.

Zalecane leczenie
W razie ciężkiego zatrucia konieczne może być wdrożenie złożonego leczenia ratunkowego i monitorowania. W związku z tym w razie podejrzenia przedawkowania wenlafaksyny zaleca się niezwłoczny kontakt z właściwym regionalnym ośrodkiem ds. toksykologii lub specjalistą ds. leczenia zatruć.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne.
Kod ATC: N06AX16.

Mechanizm działania
Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi polega na wzmocnieniu aktywności neuroprzekaźników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania niekliniczne pokazały, że wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź

beta-adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu długotrwałym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzekaźników i wiązanie się z receptorami.

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

Wenlafaksyna nie wykazuje zdolności hamowania monoaminooksydazy (MOA).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Uogólnione zaburzenia lękowe
Skuteczność wenlafaksyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych została potwierdzona w dwóch 8-tygodniowych kontrolowanych placebo 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) u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych.

Mimo dowodów potwierdzających nadrzędność dawki 37,5 mg na dobę nad placebo, dawka ta nie była za każdym razem tak skuteczna jak większe dawki.

Fobia społeczna
Skuteczność wenlafaksyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 mg do 225 mg na dobę.

Badanie trwające 6 miesięcy nie wykazało wyższej skuteczności w grupie pacjentów stosującej dawki od 150 mg do 225 mg na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą dawkę 75 mg na dobę.

Napady paniki
Skuteczność wenlafaksyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu lęku napadowego została potwierdzona w dwóch 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z napadami leku z lub bez towarzyszącej agorafobii. Dawka początkowa w tym badaniu wynosiła 37,5 mg na dobę i była stosowana przez 7 dni. Następnie pacjenci otrzymywali stałe dawki w zakresie od 75 mg do 150 mg na dobę w jednym badaniu oraz od 75 mg do 225 mg na dobę w drugim.

Skuteczność określono też w długotrwałym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych, kontrolowanych placebo, oceniającym długotrwałe bezpieczeństwo, skuteczność i profilaktykę nawrotów u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie w badaniu otwartym (ang. open-label). Pacjenci przyjmowali tę samą dawkę wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, którą przyjmowali na koniec fazy leczenia w badaniu otwartym (75 mg, 150 mg lub 225 mg).

Elektrofizjologia serca
W szczegółowym badaniu dotyczącym odstępu QTc z udziałem zdrowych ochotników wenlafaksyna stosowana w ponadterapeutycznej dawce dobowej 450 mg (podawana w dawce po 225 mg dwa razy na dobę) nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i (lub) częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (TdP) oraz arytmii komorowej, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/TdP (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Metabolizm
Wenlafaksyna podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do głównego aktywnego metabolitu ODV przy udziale CYP2D6. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do ubocznego mniej aktywnego metabolitu N-demetylowenlafaksyny przy udziale

CYP3A4. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4.

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć
Wiek i płeć nie odgrywają istotnej roli w farmakokinetyce wenlafaksyny i ODV.

Pacjenci o intensywnym i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6
Stężenia wenlafaksyny w osoczu są wyższe u pacjentów o powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6 niż u pacjentów intensywnie metabolizujących. Całkowita wartość AUC dla wenlafaksyny i ODV jest podobna w obu grupach, w związku z tym w obu grupach stosuje się ten sam schemat leczenia wenlafaksyną.

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

Zaburzenia 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 pacjentów z prawidłową czynnością nerek, podczas gdy okres półtrwania ODV w fazie eliminacji był wydłużony o około 142%, a klirens zmniejszony o około 56%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów wymagających hemodializy konieczna jest zmiana dawkowania (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wenlafaksyny prowadzone na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów działania rakotwórczego wenlafaksyny. Wenlafaksyna nie wykazywała działania mutagennego w wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.
Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały u szczurów zmniejszenie masy potomstwa i zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna tych zgonów. Zdarzenia te wystąpiły podczas zastosowania dawki 30 mg/kg mc. na dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg mc.). Dawka niewykazująca działania w przypadku tych zdarzeń wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.
Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obojga płci były poddane działaniu ODV. Działanie ODV było od 1 do 2 razy silniejsze niż działanie wenlafaksyny w dawce stosowanej u ludzi, 375 mg na dobę. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Mannitol (E 421)
Powidon K 90
Makrogol 400
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460(i))
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka:
Celulozy octan (320S NF)
Celulozy octan (398-10NF)
Makrogol 400
Opadry White Y-30-18037 (hypromeloza, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/ACLAR/Aluminium: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Butelka HDPE: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/ACLAR/Aluminium w tekturowym pudełku: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 i 500 (tylko do stosowania w szpitalach) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelka HDPE w tekturowym pudełku: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 106 i 500 (tylko do stosowania w szpitalach) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

35,7 mg:
Pozwolenie numer 14350

75 mg:
Pozwolenie numer 14351

150 mg:
Pozwolenie numer 14352

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.09.2026 r.