

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlafaxine Teva, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Venlafaxine Teva, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Venlafaxine Teva, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Venlafaxine Teva, 37,5 mg:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera wenlafaksyny chlorowodorek, co odpowiada 37,5 mg wenlafaksyny.

Venlafaxine Teva, 75 mg:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera wenlafaksyny chlorowodorek, co odpowiada 75 mg wenlafaksyny.

Venlafaxine Teva, 150 mg:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera wenlafaksyny chlorowodorek, co odpowiada 150 mg wenlafaksyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Venlafaxine Teva, 37,5 mg:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 34,9 mg sacharozy.

Venlafaxine Teva, 75 mg:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 69,9 mg sacharozy.

Venlafaxine Teva, 150 mg:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 139,7 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Venlafaxine Teva, 37,5:

Kapsułki z twardej żelatyny, z nieprzezroczystym, szarym wieczkiem i nieprzezroczystym różowym korpusem, wypełnione białymi do beżowych mikrogranulkami. Kapsułki są oznaczone czarnym tuszem na wieczku zapisem „VNL” oraz „37.5” na korpusie. Wymiary to ok. 16 mm x 6 mm.

Venlafaxine Teva, 75 mg:

Kapsułki z twardej żelatyny, z nieprzezroczystym, różowym wieczkiem i nieprzezroczystym różowym korpusem, wypełnione białymi do beżowych mikrogranulkami. Kapsułki są oznaczone czarnym tuszem na wieczku zapisem „VNL” oraz „75” na korpusie. Wymiary to ok. 20 mm x 7 mm.

Venlafaxine Teva, 150 mg:

Kapsułki z twardej żelatyny, z nieprzezroczystym, brązowym wieczkiem i nieprzezroczystym brązowym korpusem, wypełnione białymi do beżowych mikrogranulkami. Kapsułki są oznaczone czarnym tuszem na wieczku zapisem „VNL” oraz „150” na korpusie. Wymiary to ok. 24 mm x 8 mm.

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 lęku napadowego 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 raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących 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 przypadkach uzasadnionych klinicznie 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.

Leczenie pacjentów powinno trwać dostateczną ilość czasu, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długoterminowe leczenie może być również odpowiednie 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 czasu osiągnięcia remisji.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki 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.

Leczenie pacjentów powinno trwać dostateczną ilość czasu, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, traktując indywidualnie każdego pacjenta.

Fobia społeczna

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

Jednakże w przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 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 działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie pacjentów powinno trwać dostateczną ilość czasu, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, traktując indywidualnie do każdego pacjenta.

Lęk napadowy

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 niereagujących 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 działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie pacjentów powinno trwać dostateczną ilość czasu, zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, traktując indywidualnie każdego pacjenta.

Objawy odstawienia obserwowane w trakcie przerywania terapii wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerywania terapii wenlafaksyną, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jednakże czas potrzebny do obniżenia dawki i poziom jej zmniejszenia może zależeć od dawki, czasu trwania leczenia oraz indywidualnego pacjenta. U niektórych pacjentów może zachodzić konieczność bardzo stopniowego odstawiania produktu przez okres miesięcy 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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Należy jednak zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekaźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani, gdy konieczne jest zwiększenie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki, zazwyczaj o 50%. Jednakże 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 oraz rozważenie zmniejszenia dawki o więcej niż 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć możliwe korzyści względem ryzyka.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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 punkt 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.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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

Pacjenci otrzymujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, przy 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 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.

Kapsułki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu zawierają granulki, z których substancja czynna jest powoli uwalniana do przewodu pokarmowego. Część nierozpuszczalna tych granulek jest wydalana i może być widoczna w kale.

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 rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się na 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. Dlatego też u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

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

Podczas leczenia, zwłaszcza na początku i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle 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 niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak i innymi substancjami działającymi serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu stan zwany zespołem serotoninowym, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne leki mogące wpływać na system neuroprzekazników serotoninergicznych (w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors), 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 przeciwpyszotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkt 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 złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS), z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwymi szybkimi wahaniami objawów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzekąźnictwa serotoninerгіcznego i (lub) dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację 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 ściśle monitorowanie pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciężnienie tętnicze krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną często zgłaszano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia, po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu. U wszystkich pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi, a przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia tętniczego. Ciężnienie 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. pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

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

Choroby serca oraz ryzyko niemiaryowości

Nie poddano ocenie stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą wieńcową. Dlatego też w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu zgłaszano, przypadki wydłużenia odstępu QTc, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (TdP), częstoskurcz komorowy i przypadki zaburzenia rytmu serca zakończone zgonem podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/ TdP. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzenia rytmu serca lub wydłużeniem odstępu QT należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie i pacjentów tych należy ściśle monitorować. W przypadku pojawienia się drgawek leczenie należy przerwać.

Hiponatremia

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone, 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 oraz pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Krwawienia związane z przyjmowaniem produktów leczniczych z grupy SSRI i SNRI obejmowały siniaki, krwaki, krwawienie z nosa i wybroczyny po krwotoki żołądkowo-jelitowe i krwotoki zagrażające życiu. Leki z grupy SSRI/SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwotoku.. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym 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 0,0% pacjentów przyjmujących placebo. W przypadku leczenia długoterminowego należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie 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. 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. Wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.

Przerwanie leczenia

Powszechnie wiadomo, że w przypadku leków przeciwdepresyjnych skutki odstawienia mogą być niekiedy długotrwałe i nasilone. Podczas zmian w schemacie dawkowania wenlafaksyny, w tym w trakcie jej odstawiania, zgłaszano przypadki samobójstw lub myśli samobójczych oraz zachowań agresywnych u pacjentów. W związku z tym należy ściśle monitorować pacjentów podczas zmniejszania dawki lub podczas odstawiania leku (patrz powyżej punkt 4.4 „Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby” oraz „Zachowania agresywne”). W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po nagłym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano działania niepożądane związane z przerywaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może być uzależnione od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy,

zaburzenia widzenia i nadciśnienie tętnicze. Ogólnie, objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerywania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadko przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerywania 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 odstawianie leczenia może trwać miesiące lub dłużej.

Akatzja / niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatzji 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

Suchość w jamie ustnej zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania 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.

Zaburzenia czynności seksualnych

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerywania stosowania SNRI.

Wyniki badań diagnostycznych

Fałszywie pozytywne wyniki badań przesiewowych moczu wykrywających obecność fencyklidyny (PCP) i amfetaminy były zgłaszane u pacjentów przyjmujących wenlafaksynę. Jest to spowodowane brakiem specyficzności testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można spodziewać się w wynikach testów wykonanych kilka dni po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa i spektrometria masowa odróżniają wenlafaksynę od fencyklidyny i amfetaminy.

Substancje pomocnicze

Sacharoza:

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Produkt Venlafaxine Teva nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli mimo to, na podstawie wskazań klinicznych, 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 wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Nie stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Nie rozpoczynać stosowania wenlafaksyny przez okres co najmniej 14 dni od zakończenia podawania nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Stosowanie nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Odwracalne, selektywne IMAO-A (moklobemid)

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

Odwracalne, nieselektywne IMAO (linezolid)

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

Zgłaszano 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. 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 leczniczych działających serotoninerгіcznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, stan zagrożenia życia, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi mogącymi oddziaływać na system serotoninerгіcznych neuroprzełączników (w tym tryptany, SSRI, 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 z innymi antagonistami dopaminy (patrz punkt 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 oddziałujące na OUN

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

Leki wydłużające odstęp QT

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) komorowych zaburzeń rytmu serca (np, TdP) jest większe podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

Należą do nich leki z następujących grup:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre makrolidy (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe
- niektóre leki z grupy chinolonów (np. moksyflokscyna)

Powyższa lista nie jest wyczerpująca i należy unikać innych specyficznych produktów leczniczych o znanym działaniu, polegającym na istotnym wydłużaniu odstępu QT.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u pacjentów intensywnie (ang. extensive metabolisers, EM) i słabo metabolizujących (ang. poor metabolisers, PM) z udziałem CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 PM i EM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 PM i EM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny.

Dlatego zalecana jest 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 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 podczas jednoczesnego stosowania haloperydolu i wenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Rysperydon

Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale tylko nieznacznie oddziałuje 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

Badania *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina) i CYP2C9 (tolbutamid) lub CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu odnotowano przypadki nieplanowanych ciąż u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne równocześnie z wenlafaksyną. Nie ma jasnych dowodów, że ciążę te były wynikiem interakcji środków antykoncepcyjnych z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badań na interakcję 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 szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

Stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem może wywołać objawy odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania wspomagania oddychania, karmienia przez zgłębnik lub długotrwałej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie SSRI u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem SSRI, nie można wykluczyć ryzyka 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 z ssaniem lub spaniem. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami ekspozycji na produkt. W większości przypadków powikłania te obserwuje się natychmiast lub w ciągu 24 godzin 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).

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka ludzkiego. 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 produktem Venlafaxine Teva, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Venlafaxine Teva.

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 obsługiwanie maszyn

Produkt Venlafaxine Teva może zaburzać zdolność oceny, myślenie i zdolności psychomotoryczne. Z tego powodu należy ostrzec pacjentów o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie niebezpiecznych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania oraz zmniejszającym się stopniem ciężkości w każdej częstości występowania.

Częstość występowania została określona według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ 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	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				agranulocytoza*, niedokrwistość aplastyczna*, pancytopenia*, neutropenia*	trombocytopenia*	
Zaburzenia układu immunologii - cznego				reakcje anafilaktyczne*		
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 (lub oddzielenia) od rzeczywistości, zaburzenia orgazmu, bruksizm, apatia	Majaczenie (delirium)*		myśli i zachowania samobójcze ^a , agresja ^b
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy* ^c , zawroty głowy, senność	akatyzyja*, drżenie, parestezje, zaburzenia smaku	omdlenia, skurcze miokloniczne mięśni, zaburzenia równowagi*, nieprawidłowa koordynacja*, dyskineza*	złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)*, zespół serotoninowy*, drgawki, dystonia*	późne dyskinezy *	
Zaburzenia oka		osłabienie widzenia, zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic		jaskra z zamkniętym kątem przesączania*		

Zaburzenia ucha i błędnika		szum w uszach*				zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca*		torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy*, migotanie komór, wydłużenie odstępu QT w EKG*		kardiomiopatia stresowa (kardiomiopatia takotsubo)*
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca)	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze*			
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia		duszność*, ziewanie		śródmiażdżowa choroba płuc*, eozynofilia płucna*		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, suchość w ustach, 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*, siniaki, obrzęk naczyń i naczyń ruchomych*, reakcje nadwrażliwości na światło	zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka*, rumień wielopostaciowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		hipertonia		rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		słaby strumień moczu, zatrzymanie moczu, częstomocz*	nietrzymanie moczu*			

<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		krwotok miesiączkowy*, krwotok maciczny*, zaburzenia erekcji ^b , zaburzenia ejakulacji ^b				krwotok poporodowy ^{d*}
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		zmęczenie, astenia, dreszcze*			krwawienia z błonnych śluzowych*	
<i>Badania diagnostyczne</i>		zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi			wydłużony czas krwawienia*	

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu.

a W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia 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.

d Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Przerwanie leczenia

Zakończenie stosowania wenlafaksyny (szczególnie, kiedy jest nagłe) zazwyczaj prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Do najczęściej opisywanych reakcji należą zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność lub intensywne sny, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy, objawy grypopodobne, zaburzenia widzenia i nadciśnienie tętnicze. 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 wycofywanie leku stopniowo poprzez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jednakże, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki lub w trakcie odstawiania produktu leczniczego występowała nasilona agresja i myśli samobójcze (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 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie takiego działania niepożądanego, jak myśli samobójcze. Obserwowano również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania się.

U dzieci 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, faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny, w tym *ze skutkiem śmiertelnym*, głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardię, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy obejmują zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużenie zespołu QRS [patrz punkt 5.1]), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie tętnicze, hipoglikemię, zawroty głowy oraz zgony. 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 swoista odtrutka dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ośrodkowy układ nerwowy; psychoanaleptyki; inne leki

przeciwdepresyjne
kod ATC: N06AX16.

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania 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 wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu wielokrotnym. 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, cholinergiczných, H_1 -histaminowych ani α -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 trwających od 4 do 6 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek do 375 mg na dobę. Skuteczność wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych została potwierdzona w dwóch kontrolowanych placebo, krótkoterminowych trwających 8 lub 12 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek w zakresie od 75 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, 150 lub 225 mg) zostali zrandomizowani i kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 26 tygodni w celu przeprowadzenia obserwacji nawrotów choroby.

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu 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 do 200 mg na dobę, wg schematu dwa razy na dobę).

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych została potwierdzona w dwóch 8-tygodniowych kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałych dawek (od 75 do 225 mg na dobę), w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem stałych dawek (od 75 do 225 mg na dobę) oraz w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5, 75 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 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych z zastosowaniem placebo badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym z zastosowaniem placebo badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę.

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

Lęk napadowy

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek 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 towarzyszącą agorafobią lub bez. 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 do 150 mg na dobę w jednym badaniu oraz od 75 do 225 mg na dobę w drugim.

Skuteczność potwierdzono również w jednym długoterminowym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym z zastosowaniem placebo, prowadzonym w grupach równoległych, oceniającym długotrwałe bezpieczeństwo, skuteczność i profilaktykę nawrotów u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie w fazie otwartej. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie takich samych dawek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak na końcu fazy otwartej (75, 150 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 czynnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ang. ODV). Średnie okresy półtrwania $\pm$ odchylenie standardowe (ang. SD) wenlafaksyny i ODV wynoszą odpowiednio 5 ± 2 godz. i 11 ± 2 godz. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny w ciągu 3 dni doustnego, wielokrotnego podawania produktu. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 do 450 mg na dobę.

Wchłanianie

Przynajmniej 92% pojedynczej dawki doustnej wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita biodostępność wynosi 40 do 45% w zależności od metabolizmu ogólnoustrojowego. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godz. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godz. W przypadku podawania równoważnych dobowych dawek wenlafaksyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub 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 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 $4,4 \pm 1,6$ L/kg mc.

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 pobocznego 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.

Eliminacja

Wenlafaksyna i jej metabolity są wydalone głównie przez nerki. Około 87% dawki wenlafaksyny jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin zarówno w postaci niezmienionej (5%), w postaci niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%), jak i innych pobocznych nieczynnych metabolitów (27%). Średni klirens $\pm$ SD wenlafaksyny i ODV w stanie stacjonarnym w osoczu wynosi odpowiednio $1,3 \pm 0,6$ L/godz./kg mc. i $0,4 \pm 0,2$ L/godz./kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Osoby o intensywnym i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest wyższe u osób o powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6 niż u osób 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 osób z klasą A w skali Child-Pugh (łagodne zaburzenia czynności wątroby) i z klasą B w skali Child-Pugh (umiarkowane zaburzenia 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 z osobami 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 na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów działania rakotwórczego wenlafaksyny. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie potwierdzono również działania mutagennego wenlafaksyny.

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./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. 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

Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (sacharoza + skrobia kukurydziana)

Hypromeloza, typ 2910

Etyloceluloza, typ B

Talk

Otoczka kapsułki:

kapsułki o przedłużonym uwalnianiu 37,5 mg

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

kapsułki o przedłużonym uwalnianiu 75 mg

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

kapsułki o przedłużonym uwalnianiu 150 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz:

Szelak

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Żelaza tlenek czarny (E172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium//PVC/PVDC

Opakowania zawierające: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 i 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Blistry jednodawkowe z folii Aluminium//PVC/PVDC

Opakowanie zawierające: 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

37,5 mg: 27467

75 mg: 27468

150 mg: 27469

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2024 r.