

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oriven, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:

Żółcień pomarańczowa (E 110) 0,792 mg / kapsułkę

Czerwień Allura (E129) 0,396 mg / kapsułkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Ciennopomarańczowa i ciennopomarańczowa nieprzezroczysta, o rozmiarze „0”, twarda żelatynowa kapsułka z szerokimi i cienkimi białymi paskami wkoło obu części kapsułki. Kapsułka jest wypełniona 12 małymi powlekanymi tabletkami, które są białe lub prawie białe, okrągłe i dwuwypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg/dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 375 mg/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 zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długoterminowa terapia może być również odpowiednia 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.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów, u których brak jest reakcji na leczenie po dawce początkowej 75 mg /dobę korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać 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.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj 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 podawane raz na dobę. Nie wykazano, by stosowanie większych dawek przynosiło dodatkowe korzyści. Jednak u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dawkę początkową 75 mg /dobę można zwiększać dawkę maksymalnie do dawki 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać 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.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Zaleca się stosowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg / dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg/dobę. U pacjentów, u których brak reakcji na leczenie w dawce 75 mg /dobę korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać 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.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Jednak należy 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 obserwowani, gdy wymagane jest zwiększenie dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

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 określone.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi 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 ponad 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Chociaż zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. 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.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerwania terapii wenlafaksyną zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli jednak, po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie, lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Do stosowania doustnego.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.

Przyjmowanie wenlafaksyny należy przerwać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO. (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (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 we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest wenlafaksyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym, 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. 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 stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku leczenia 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, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie należy stosować wenlafaksyny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (przede wszystkim agresję, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej niż u dzieci i młodzieży otrzymujących placebo. Jeżeli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wpływu leczenia na wzrastanie, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza w razie jednoczesnego stosowania innych substancji, takich jak IMAO, mogących wpływać na system neuroprzekątnictwa serotoninergicznego (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 żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

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).

Ciężenie tętnicze krwi

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. 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 się pogorszyć w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

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

Choroby serca oraz ryzyko niemierności

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Pacjentów tych należy ściśle monitorować. W razie pojawienia się drgawek leczenie należy przerwać.

Hiponatremia

W trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia ww. przypadków jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyty serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty 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 odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku terapii długoterminowej 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. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. 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 niewielkiej liczby 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

Po przerwaniu leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia 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 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. Zazwyczaj, objawy te mają łagodny do umiarkowanego charakter, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni po przerwaniu leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj, objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych osób mogą występować dłużej (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).

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 ustach

Suchość w ustach zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Kapsułka 150 mg zawiera barwniki, żółcień pomarańczową (E 110) oraz czerwień Allura (E129), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nie-selektywne IMAO

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

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (moklobemid)

W związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego, jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid, jest przeciwwskazane. 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 inhibitory MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym, 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. Działania niepożądane obejmowały drżenia mięśni, skurcze miokloniczne, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Zespół serotoninowy

Tak, jak w przypadku innych produktów działających serotoninergetycznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi oddziaływać na system serotoninergetycznych neuroprzebieżników [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), lit, sybutramina, tramadol lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)], z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (włączając IMAO) lub prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu).

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptan) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększaniu 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

Wenlafaksyna nie nasila zaburzenia funkcji umysłowych i motorycznych wywołanego przez etanol. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji oddziaływujących na OUN, należy zalecić pacjentom, aby unikali spożywania alkoholu w czasie stosowania wenlafaksyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

W badaniu farmakokinetycznym podanie ketokonazolu osobom dobrze metabolizującym (ang. extensive metabolisers - EM) oraz słabo metabolizującym (ang. poor metabolisers - PM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, powodowało zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (odpowiednio o 70% i 21% u EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (odpowiednio o 33% i 23% u EM i PM). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, worykonazolu, posakonazolu, ketokonazolu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 i wenlafaksyny.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Lit

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i litu może wywołać zespół serotoninowy (patrz Zespół serotoninowy).

Diazeepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamu ani jego aktywnego metabolitu demetylodiazepam. 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 haloperydołem 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 wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych 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.

4.6 Cięża i laktacja

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, 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 spowodować u noworodka objawy odstawienia. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające wspomaganie oddychania, karmienia przez zgłębnik lub dłuższej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

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 epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI podczas ciąży, zwłaszcza pod koniec ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN). Choć nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących związku między leczeniem SNRI a przewlekłym nadciśnieniem płucnym u noworodków, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Laktacja

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. 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.

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

Każdy produkt leczniczy działający na procesy psychiczne może zaburzać proces oceny, myślenie oraz zdolności motoryczne. Dlatego pacjenci przyjmujący wenlafaksynę powinni zostać ostrzeżeni o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/10) podczas badań klinicznych należały nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne). Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania. Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często: ($\geq 1/10$), często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Wybroczyny krwawienia z przewodu pokarmowego		Krwawienie z błon śluzowych, Wydłużony czas krwawienia, Trombocytopenia, Nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia i pancytopenia)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, Zmniejszenie	Zwiększenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, Hiponatremia,

		masy ciała			Zapalenie wątroby, Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	Suchość w ustach (10%), Ból głowy (30,3%)*	Niezwykłe sny, Obniżone libido, Zawroty głowy, Wzmoczone napięcie mięśniowe (hipertonia), Bezsennaś, Nerwowość, Parestezje, Uspokojenie polekowe, Drżenie, Stan splątania, Depersonalizacja	Apatia, Omamy, Skurcze miokloniczne mięśni, Pobudzenie, Zaburzenia koordynacji i równowagi	Aketyzja/ Niepokój psychoruchowy, Drgawki, Reakcje maniakalne	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), Zespół serotoninowy Majaczenie, Reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), Dyskineza późna, Myśli i zachowania samobójcze**
Zaburzenia zmysłów		Zaburzenia akomodacji, Rozszerzenie źrenic, Zaburzenia widzenia	Zaburzenia smakowe, Szum w uszach		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia serca		Nadciśnienie, Rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia krwi do głowy/nagle zaczerwienienie), Kołatanie serca	Hipotonia ortostatyczna, Omdlenia, Tachykardia		Niedociśnienie, Wydłużenie odstępu QT, Migotanie komór, Częstoskurcz komorowy (w tym wielokształtny częstoskurcz komorowy - <i>torsade de pointes</i>)
Zaburzenia układu oddechowego		Ziewanie			Eozynofilia płucna
Zaburzenia układu trawiennego	Nudności (20,0%)	Zmniejszenie łaknienia (jadłowstręt), Zaparcia, Wymioty	Bruksizm, Biegunka		Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pocenie się (w tym poty nocne) [12,2%]		Wysypka, Łysienie		Rumień wielopostaciowy, Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, Zespół Stevensa-Johnsona, Świąd, Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-					Rabdomioliza

szkieletowe i tkanki łącznej					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia ejakulacji /orgazmu (mężczyźni), Brak orgazmu, Zaburzenia erekcji (impotencja), Zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nasileniem nieregularnego krwawienia (np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny)	Zaburzenia orgazmu (kobiety)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Problemy z oddawaniem moczu (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), Częstomocz	Zatrzymanie moczu		
Organizm jako całość		Astenia (osłabienie), Dreszcze	Reakcje nadwrażliwości na światło		Anafilaksja

* Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy wynosiła 30,3% dla wenlafaksyny vs. 31,3% dla placebo.

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

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drgawki, ból głowy i objawy grypopodobne. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego przebieg i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia przez stopniowe zmniejszania dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany 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 częstsze zgłoszenia występowania wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, zachowań samobójczych, takich jak myśli samobójcze i samookaleczanie się.

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

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny 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 to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

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 stwierdzenie zwiększonego ryzyka zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Zalecane leczenie

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.

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmożeniu aktywności neuroprzekazników 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 β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i wielokrotnym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H_1 -histaminowym i α_1 -adrenergicznym 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 ma zdolności hamowania monoaminooksydazy (MOA)

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

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji została potwierdzona w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślełą 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 epizodów dużej depresji została potwierdzona w dwóch kontrolowanych placebo, krótkoterminowych trwających 8 lub 12 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (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 ślełą 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).

Zaburzenie lękowe uogólnione

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych potwierdzono w dwóch ośmiotygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałych dawek (75 mg do 225 mg na dobę); jednym sześciomiesięcznym, kontrolowanym placebo, badaniu z zastosowaniem stałych dawek (75 mg do 225 mg na dobę) oraz jednym sześciomiesięcznym, kontrolowanym placebo, badaniu z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5, 75 mg i 150 mg na dobę) u dorosłych pacjentów.

Choć udokumentowano wyższą skuteczność dawki 37,5 mg/ dobę nad placebo, dawka ta nie była tak skuteczna, jak większe dawki.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej potwierdzono w czterech dwunastotygodniowych, z podwójnie ślełą próbą, prowadzonych w grupach równoległych, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo, badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek oraz jednym sześciomiesięcznym z podwójnie ślełą próbą, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów. Pacjenci otrzymywali dawki z przedziału od 75 mg do 225 mg/dobę. Nie potwierdzono zwiększonej skuteczności w grupie pacjentów otrzymujących dawki od 150 do 225 mg/dobę w porównaniu do grupy przyjmujących 75 mg/dobę w ciągu 6 miesięcy badania.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Skuteczność wenlafaksyny w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku potwierdzono w dwóch dwunastotygodniowych, z podwójnie ślełą próbą, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo, badaniach u dorosłych pacjentów z lękiem napadowym z agrofobią lub bez agrofobii. Dawka początkowa w tym badaniu wynosiła 37,5 mg/dobę przez 7 dni. Potem pacjenci otrzymywali stałe dawki 75 mg lub 150 mg/dobę w jednym badaniu i 75 mg lub 225 mg/dobę w drugim badaniu.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ang. ODV). Średnie okresy półtrwania \pm odchylenie standardowe (ang. SD) wenlafaksyny i ODV wynoszą odpowiednio 5 ± 2 h i 11 ± 2 h. 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% ze względu na metabolizm pierwszego przejścia. 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 oraz 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 niewielkim 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.

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.

Wydalenie

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 niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%), jak i innych ubocznych nieaktywnych metabolitów (27%). Średni klirens \pm SD wenlafaksyny i ODV w stanie stacjonarnym w osoczu wynosi odpowiednio $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg i $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Osoby o ekstensywnym i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest wyższe u osób o powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6 niż w przypadku 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) i osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, 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 na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów działania rakotwórczego. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie potwierdzono również działania mutagennego.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały u szczurów zmniejszenie masy potomstwa, 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/dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg). Dawka, która nie powodowała takiego działania, 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

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 90
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Otoczka:
Etyloceluloza
Kopowidon

Korpus kapsułki:

Żelatyna
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Czerwień Allura (E 129)
Błękit brylantowy (E 133)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Tusz (szelak, etanol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, sodu wodorotlenek, powidon K 16, tytanu dwutlenek (E 171))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/ACLAR/Aluminium): 28 i 98 kapsulek o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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

Pozwolenie nr: 16981

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

07.07.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.07.2010