

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alventa, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Alventa, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Alventa, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alventa, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 37,5 mg wenlafaksyny w postaci chlorowodoru wenlafaksyny

Alventa, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 75 mg wenlafaksyny w postaci chlorowodoru wenlafaksyny

Alventa, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 150 mg wenlafaksyny w postaci chlorowodoru wenlafaksyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu o mocy 37,5 mg zawiera 32,5 mg sacharozy.

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu o mocy 75 mg zawiera 65 mg sacharozy.

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu o mocy 150 mg zawiera 130 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

37,5 mg: brązoworóżowe i białe (korpus: biały, wieczko: brązoworóżowe) kapsułki wypełnione białymi do prawie białych peletkami

75 mg: jasnoróżowe kapsułki wypełnione białymi do prawie białych peletkami

150 mg: pomarańczowobrazowe kapsułki wypełnione białymi do prawie białych peletkami

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 lub bez towarzyszącej 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 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.

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 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 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 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.

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 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży.

Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

Pacjenci 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 więcej niż 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pomimo, że 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 w trakcie przerwania 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 wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jednakże czas wymagany do stopniowego zmniejszania dawki i stopień zmniejszenia dawki może zależeć od dawki, czasu trwania terapii oraz indywidualnie od pacjenta. U niektórych pacjentów konieczne może być bardzo stopniowe odstawienie leku trwające miesiące lub dłużej. Jeżeli jednak, po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie, lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie 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, po dobraniu dawki równoważnej. Na przykład, pacjenci przyjmujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy na dobę, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.

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 ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie czy hipertermia.

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

Podawanie wenlafaksyny należy przerwać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedawkowanie

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

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko takie utrzymuje się do czasu wystąpienia istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjent powinien być ściśle monitorowany do momentu pojawienia się poprawy. Istnieje ogólne doświadczenie kliniczne, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których wenlafaksyna jest zalecana, mogą również być związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń samobójczych. Dodatkowo, stany te mogą współistnieć z dużym zaburzeniem depresyjnym. 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 znaczny stopień skłonności samobójczej, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i 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.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Alventa nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej obserwowano u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnie zagrażający życiu, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą wpływać na serotoninergiczny układ neuroprzekaźników [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy (ang. SSRIs), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotonininy (ang. SNRIs), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), opioidy (np. buprenorfina, fentanyl i jego analogi, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna)], z substancjami zaburzającymi metabolizm serotonininy (takimi jak IMAO np. błękit metylenowy), z prekursorami serotonininy (takimi jak suplementy tryptofanu) lub lekami przeciwpsychotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczną (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), aberrację neuromięśniową (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Najcięższą postacią zespołu serotoninowego może przypominać 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 neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego i (lub) dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotonininy (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 ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciepłota

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagające natychmiastowego leczenia. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie dokładnych badań w celu wykrycia wysokiego ciśnienia krwi, a uprzednio występujące nadciśnienie powinno być kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną. Ciśnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. u osób z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

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

Choroby serca oraz ryzyko arytmii

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 wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*), tachykardii komorowej i zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT/częstoskurczu typu *torsade de pointes*. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub wydłużenia odcinka QT należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy wprowadzać ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie; pacjenci tacy powinni być uważnie obserwowani. Leczenie należy przerwać w każdym przypadku wystąpienia drgawek.

Hiponatremia

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

Nieprawidłowe krwawienie

Leki hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Przypadki wystąpienia krwawienia związanego z przyjmowaniem SSRI i SNRI obejmowały od: siniaków, krwiaków, krwawienia z nosa i wybroczyn po zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego. 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.

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

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 mierzyć stężenie cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie z lekami zmniejszającymi masę ciała

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą, nie zostało ustalone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i leków zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami.

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

Powszechnie wiadomo, że w przypadku leków przeciwdepresyjnych skutki odstawienia mogą być długotrwałe i ciężkie. U pacjentów podczas zmiany schematu dawkowania wenlafaksyny, w tym po przerwaniu leczenia, obserwowano samobójstwa/myśli samobójcze i agresję. Dlatego należy ściśle monitorować pacjentów po zmniejszeniu dawki lub w trakcie przerwania leczenia (patrz powyżej w punkcie 4.4 – Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego oraz Zachowania agresywne). W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienne, zwłaszcza w przypadku gwałtownego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych 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 długości 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 oraz nadciśnienie. 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 od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże 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). U niektórych pacjentów, przerwanie leczenia może trwać miesiące lub dłużej.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem aktyzji 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.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych

(patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Suchość w jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej jest zgłaszana przez 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.

Wpływ na wyniki badań przesiewowych moczu

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

Produkt leczniczy Alventa zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy czy z niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO

Nie należy stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez okres 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 inhibitor 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 4.3).

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 leków działających serotoninergericznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi oddziaływać na system serotoninergericznych neuroprzekazników [w tym tryptany, SSRI, SNRI, trójpierścieniowe leki

przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), opioidy (np. buprenorfina, fentanyl i jego analogi, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna)], z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błękit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

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

Należą do nich leki z następujących grup:

- leki przeciwartemiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. moksyflokscyna)

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

Wpływ innych leków na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u pacjentów intensywnie (ang. EM) i słabo metabolizujących (ang. PM) przy udziale CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, 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 inne leki

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Badania *in-vivo* wskazują, iż wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. *In vivo* wenlafaksyna nie wykazuje działania hamującego na CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C9 (tolbutamid) oraz CYP2C19 (diazepam).

Lit

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

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamu oraz 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 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.

Risperidon

Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC risperidonu o 50%, ale tylko nieznacznie oddziałuje na profil farmakokinetyczny całkowitej aktywnej frakcji (risperidon i 9-hydroksyrisperidon). 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 krwi 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 oraz 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.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nieplanowanej ciąży u pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia wenlafaksyna. Brak wyraźnego dowodu, iż było to wynikiem interakcji lekowej z wenlafaksyna. Nie prowadzono badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnym.

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). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

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).

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

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 serotoninergicznego, albo być objawami ekspozycji na produkt. W większości przypadków powikłania te obserwuje się natychmiast lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu leku 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 wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia produktem Alventa, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Alventa.

Płodność

W badaniu przeprowadzonym zarówno na samicach i samcach szczurów narażonych na działanie O-desmetylowenflaksyny zaobserwowano zmniejszenie płodności. Wpływ działania na ludzi nie jest znany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane bardzo często (>1/10) podczas badań klinicznych to nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układ/narząd, częstością występowania oraz zmniejszającym się stopniem ciężkości w każdej częstości występowania.

Częstość występowania jest określona według następującego podziału: 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	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza* Niedokrwistość aplastyczna* Pancytopenia* Neutropenia*	Trombocyto-penia*	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne*		
Zaburzenia endokrynologiczne				Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego*	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu		Hiponatremia*		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Stan splątania*, depersonalizacja*, niezwykle 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*, zawroty głowy, sedacja	Aktywność*, drżenie, parestezje, zaburzenia smaku	Omdlenia, skurcze miokloniczne mięśni, zaburzenia równowagi*, nieprawidłowa koordynacja*, dyskineza*	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)*, zespół serotoninowy*, drgawki, dystonia*	Dyskineza późna*	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy w uszach*				Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca		Tachykardia, kołatanie serca*		Częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> *, tachykardia komorowa*, migotanie komór, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiogramem *		Kardiomiopatia stresowa (kardiomiopatia takotsubo)*
Zaburzenia naczyń		Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność*, ziewanie		Śródmiąższowa choroba płuc*, eozynofilia płucna*		
Zaburzenia układu pokarmowego	Nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia	Biegunka*, wymioty	Krwawienie z przewodu pokarmowego*	Zapalenie trzustki*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby*	Zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się* (w tym poty nocne)*	Wysypka, świąd*	Pokrzywka*, łysienie*, siniaki, obrzęk naczynioruchowy * reakcje nadwrażliwości na światło	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka*, rumień wielopostaciowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Hipertonía		Rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Słaby strumień moczu, zatrzymanie moczu, częstomocz*	Nietrzymanie moczu*			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesiączkowy*, krwotok maciczny*, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji				Krwotok poporodowy ^d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, astenia, dreszcze*			Krwawienie z błon śluzowych*	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi			Wydłużenie czasu krwawienia *	

*Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu na rynek

^a W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano występowanie 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

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy i objawy grypopodobne, zaburzenia widzenia oraz nadciśnienie. Zazwyczaj objawy te mają przebieg łagodny do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia poprzez stopniowe zmniejszania dawki. Jednakże u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki lub w trakcie przerwania leczenia wystąpiła silna agresja i myśli samobójcze (patrz punkty 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 wystąpienie myśli samobójczych. 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, 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 leku 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 to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS [patrz punkt 5.1]), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, hipoglikemia, zawroty głowy oraz zgon. Objawy ciężkiego zatrucia mogą wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu około 3 gramów wenlafaksyny.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne pokazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu stwierdzenie zwiększonego ryzyka 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 zaraz 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: neuroanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne; kod ATC: N06AX16.

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi związany jest z wzmocnieniem aktywności neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania niekliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna (ODV), są silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna również słabo hamuje wychwyt dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV są bardzo podobne pod względem ich ogólnego działania na zwrotny wychwyt neuroprzekaźnika i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna nie ma powinowactwa do receptorów muskarynowych cholinergicznym, H_1 -histaminergicznym czy α_1 -adrenergicznym w mózgu szczurów *in vitro*. Działanie farmakologiczne na te receptory może być związane z różnymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak antycholinergiczne, uspokajające i sercowo-naczyniowe działania niepożądane.

Wenlafaksyna nie ma aktywności hamującej monoaminoooksydazę (MAO).

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że wenlafaksyna 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 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 dużych

zaburzeń depresyjnych 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 występowania nawrotów 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).

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. GAD) 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 placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną 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 ślełą próbą u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z lękiem napadowym z lub bez towarzyszącej agorafobii. Dawka początkowa w tym badaniu wynosiła 37,5 mg na dobę i była stosowana przez 7 dni. Następnie pacjenci otrzymywali stałe dawki w zakresie od 75 do 150 mg na dobę w jednym badaniu oraz od 75 do 225 mg na dobę w drugim.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i zapobieganie nawrotom zostało potwierdzone również w jednym długoterminowym badaniu z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo z grupą kontrolną u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie open-label. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie takich samych dawek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak na końcu fazy open-label (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 aktywnego 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 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. Pożywienie 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.

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.

Wydalenie

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 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.

Szczególne 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 ekstensywnie 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 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 dużą zmienność osobniczą. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do 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 wenlafaksyny. 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, po której nie dochodziło do takich zdarzeń, wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obojga płci były poddane działaniu ODV.

Działanie ODV było od 1 do 2 razy silniejsze niż działanie wenlafaksyny w dawce stosowanej u ludzi, 375 mg na dobę. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

- sacharoza ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)
- hydroksypropyloceluloza
- powidon K-30
- etyloceluloza
- dibutylo sebacynian
- talk

Otoczka kapsułki:

- żelatyna
- żelaza tlenek czerwony (E 172)
- tytanu dwutlenek (E 171)
- żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w kapsułkach 75 mg i 150 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7 (tylko dla kapsułek 37,5 mg), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 lub 112 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci: 50, 100 lub 250 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

37,5 mg: pozwolenie nr 12898

75 mg: pozwolenie nr 12899

150 mg: pozwolenie nr 12897

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.05.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.05.2024