

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Faxigen XL 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Faxigen XL 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Faxigen XL 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Faxigen XL 37,5 mg

Jedna kapsułka zawiera 42,43 mg wenlafaksyny chlorowodoru, równoważność 37,5 mg wenlafaksyny.

Faxigen XL 75 mg

Jedna kapsułka zawiera 84,86 mg wenlafaksyny chlorowodoru, równoważność 75 mg wenlafaksyny.

Faxigen XL 150 mg

Jedna kapsułka zawiera 169,71 mg wenlafaksyny chlorowodoru, równoważność 150 mg wenlafaksyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Faxigen XL 37,5 mg

Białe, nieprzezroczyste kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde o rozmiarze 0, oznaczone napisem „VEN” na wieczku kapsułki oraz „37,5” na jej korpusie.

Faxigen XL 75 mg

Cieliste, nieprzezroczyste kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde o rozmiarze 0, oznaczone napisem „VEN” na wieczku kapsułki oraz „75” na jej korpusie.

Faxigen XL, 150 mg

Szkarłatne, nieprzezroczyste kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde o rozmiarze 00, oznaczone napisem „VEN” na wieczku kapsułki oraz „150” na jej korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 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.

Zaburzenia lękowe uogólnione

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki leku do dawki maksymalnej 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 leku do dawki maksymalnej 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. U pacjentów niereagujących na dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki leku do dawki maksymalnej 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, 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 z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8)

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

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

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. U 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 leczenia wenlafaksyną:

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Kończąc leczenie wenlafaksyną należy stopniowo zmniejszać dawki przez co najmniej 1 lub 2 tygodnie, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jednak okres wymagany do zmniejszenia dawki oraz stopień zmniejszenia dawki mogą być uzależnione od dawki stosowanej przez pacjenta, czasu trwania leczenia oraz danego pacjenta. U niektórych pacjentów może być konieczne, aby odstawianie produktu leczniczego przebiegało bardzo powoli — przez kilka miesięcy lub dłużej. Jeśli po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, można rozważyć powrót do wcześniej stosowanej dawki. Potem lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie wenlafaksyny w postaci kapsułek 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 równoważnej dawki dobowej. 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. Konieczne może być jednak indywidualne dobranie dawki.

Produkt Faxigen XL kapsułki o przedłużonym uwalnianiu zawiera granulki, z których substancja czynna powoli uwalnia się do przewodu pokarmowego. Część nierozpuszczalna tych granulek jest wydalana i może być widoczna w kale.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny 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 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 (patrz punkt 4.5). Przypadki przedawkowania wenlafaksyny, w tym ze skutkiem śmiertelnym, notowano głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.9).

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się 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. Meta-analiza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku leczenia i po zmianie 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

Wenlafaksyna nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli mimo to, ze względu na wskazania kliniczne, podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych leków o działaniu serotoninergicznym, leczenie wenlafaksyną wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego, będącego stanem potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi wpływać na system neuroprzekazników serotoninergicznych (w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), pochodne amfetaminy, lit, sibutramina, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], fentanyl i jego analogi, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna) z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny takimi jak IMAO (np. błękit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi albo innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), zaburzenia równowagi autonomicznego układu nerwowego (np. tachykardia, labilne ciśnienie tętnicze, hipertermia), aberracje neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Zespół serotoninowy w swojej najcięższej postaci może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS - *Neuroleptic Malignant Syndrome*), który cechuje się hipertermią, sztywnością mięśni, zaburzeniami równowagi autonomicznego układu nerwowego z możliwymi gwałtownymi wahaniami czynności życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeżeli jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i innych leków, które mogą wpływać na układy neuroprzekazników serotoninergicznych i (lub) dopaminergicznych, jest klinicznie uzasadnione, zalecana jest uważna obserwacja pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w trakcie zwiększanie dawki.

Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

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

Ciśnienie krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną obserwowano często zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u niektórych pacjentów opisywano przypadki znacznie podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U wszystkich 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 ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

W trakcie leczenia może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie w razie 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 wystąpienia arytmii

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc, zaburzeń rytmu typu *Torsade de Pointes* (TdP), częstoskurczu komorowego oraz zaburzeń rytmu serca zakończonych zgonem podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc / TdP. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub wydłużenia odstępu QTc należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku 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 mogą wystąpić przypadki hiponatremii i (lub) zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH - *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*). Przypadki te obserwowano najczęściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia tego powikłania jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Krwawienia związane ze stosowaniem SSRI i SNRI obejmowały przypadki od siniaków, krwiaków, krwawienia z nosa i wybroczyn po krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia zagrażające życiu. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę ryzyko krwawienia może być zwiększone. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących antykoagulanty i leki przeciwplatek. Lek 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. Podczas terapii długoterminowej należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie z produktami zmniejszającymi masę ciała

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z produktami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi produktami.

Mania/hipomania

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju, którzy przyjmowali leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić mania lub hipomania.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.

Zachowania agresywne

U niektórych pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Przypadki takie zgłaszano na początku leczenia, po zmianie dawki i przerwaniu leczenia.

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

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.

Przerwanie leczenia

Wiadomo, że w przypadku stosowania leków przeciwdepresyjnych występują skutki odstawienia, które niekiedy mogą być długotrwałe i nasilone. U niektórych pacjentów podczas zmiany schematu dawkowania wenlafaksyny, w tym w trakcie jej odstawiania, zgłaszano przypadki samobójstw lub myśli samobójczych oraz zachowań agresywnych. Z tego powodu po zmniejszeniu dawki lub w trakcie odstawiania produktu leczniczego pacjentów należy ściśle monitorować (patrz podpunkty „Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby” oraz „Zachowania agresywne” w punkcie 4.4 powyżej). W wypadku przerwania leczenia, zwłaszcza nagłym, występują często objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych stwierdzano 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 długości leczenia, dawki i tempa zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy, zaburzenia widzenia i nadciśnienie tętnicze. Zazwyczaj, objawy te mają charakter łagodny do umiarkowanego, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zwykle występują w trakcie kilku pierwszych dni po przerwaniu leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od potrzeb konkretnego pacjenta (patrz punkt 4.2). U niektórych pacjentów odstawianie produktu leczniczego może trwać kilka miesięcy 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.

Suchość w ustach

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą, leczenie z zastosowaniem SSRI lub wenlafaksyny może zaburzać kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawek insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów stosujących wenlafaksynę zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników przesiewowych badań immunologicznych moczu na obecność fencyklidyny (PCP) i amfetaminy. Wynika to z braku swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać nawet przez kilka dni po zaprzestaniu leczenia wenlafaksyną. Można odróżnić wenlafaksynę od PCP i amfetaminy, za pomocą badań potwierdzających, np. z użyciem chromatografii gazowej/spektrometrii masowej.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Nie wolno stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia podawania nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Stosowanie nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkty 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 serotoninerгіcznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, będący stanem potencjalnie zagrażającym życiu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi oddziaływać na system serotoninerгіcznych neuroprzeкаzników (w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu

serotoniny (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI), pochodne amfetaminy, lit, sibutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), fentanyl i jego analogi, tramadol, deksztrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna) z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błąkit metylenowy), albo z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy zawierające tryptofan) lub z lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkt 4.3 i 4.4).

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

Substancje oddziałujące na OUN

Ryzyko stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziałującymi na OUN nie było systematycznie oceniane. Dlatego 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

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) komorowych zaburzeń rytmu serca (np. TdP) jest większe podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Należą do nich leki z następujących grup:

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

Powyższa lista nie jest pełna i należy unikać innych leków powodujących znaczące wydłużenie odstępu QT.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny:

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u osób o intensywnym (ang. EM, *Extensive Metabolisers*) i powolnym metabolizmie (ang. PM, *Poor Metabolisers*) z udziałem CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego też zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych:

Lit

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

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamu ani jego aktywnego metabolitu demetylodiazepamu. Wydaje się, że diazepam nie wpływa na farmakokinetykę

wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Nie wiadomo, czy występują interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne z innymi benzodiazepinami.

Imipramina

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

Haloperydol

Badanie farmakokinetyki z haloperydołem wykazało zmniejszenie o 42% całkowitego klirensu po podaniu doustnym, zwiększenie wartości AUC o 70%, zwiększenie wartości C_{max} o 88%, ale brak zmiany wartości 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 razie jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

Indynawir

Badanie farmakokinetyki indynawiru wykazało 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 jest nieznane.

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Wyniki badań in vivo wskazują na to, że wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamowała aktywności CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina) i CYP2C9 (tolbutamid) lub CYP2C19 (diazepam) w warunkach in vivo.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niezaplanowanej ciąży u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia wenlafaksyną. Nie ma wyraźnych dowodów na to, że te przypadki ciąży były wynikiem interakcji z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (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), stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem może spowodować wystąpienie objawów

odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania, co wymagało zastosowania wspomagania oddychania, karmienia przez zgłębnik lub długotrwałej 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. Może to 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.

Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie SSRI w ciąży, zwłaszcza zaawansowanej, może podwyższać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN, ang. *Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn*). Chociaż nie przeprowadzono badań oceniających związek między PPHN a leczeniem lekami z grupy SNRI, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z mechanizmem działania leku (hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny). Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna są wydzielane do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u niemowląt karmionych piersią obserwowano płaczliwość, drażliwość i zaburzenia rytmu snu. Po zaprzestaniu karmienia piersią obserwowano również objawy występujące po odstawieniu wenlafaksyny. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia wenlafaksyną, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia wenlafaksyną.

Płodność

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym samce i samice szczurów poddano działaniu O-demetylowenlafaksyny. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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 i obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza*, Niedokrwistość aplastyczna*, Neutropenia*, Pancytopenia*	Trombocytopenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna*		
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)*	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia		Hiponatremia*		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Stan splątania*, Depersonalizacja*, Anorgazmia, Zmniejszenie libido, Nerwowość, Nietypowe sny, Pobudzenie psychoruchowe*	Mania, Omamy, Derealizacja, Zaburzenia orgazmu, Apatia, Hipomania, Bruksizm*	Delirium*		Myśli samobójcze i zachowania samobójcze ^a , Agresja ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Ból głowy ^{*c} , Sedacja	Akatyzja*, zaburzenia smaku, Parestezje, Drżenie	Omdlenia, mioklonie, Zaburzenia koordynacji*, Zaburzenia równowagi*, Dyskineza*	Drgawki, Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)*, Zespół serotoninowy*, Dystonia*	Dyskineza późna*	
Zaburzenia oka		Zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne*				Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, Tachykardia		Migotanie komór, Częstoskurcz komorowy*, wielokształtny częstoskurcz komorowy - <i>torsade de pointes</i> *, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG*		Kardiomiopatia stresowa (kardiomiopatia takotsubo)*
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze, Uderzenia gorąca	Niedociśnienie ortostatyczne, Niedociśnienie tętnicze*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej		Duszność*, ziewanie		Choroba śródmiąższowa płuc*,		

i śródpiersia				eozynofilia płucna*		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Suchość w ustach, zaparcia	Wymioty, Biegunka*	Krwawienia z przewodu pokarmowego*	Zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych*	Zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się* (w tym poty nocne)*	Wysypka, Świąd*	Obrzęk naczynioruchowy*, reakcje nadwrażliwości na światło, Wybroczyny, Łysienie*, Pokrzywka*	Zespół Stevensa-Johnsona*, Rumień wielopostaciowy*, Martwica toksyczno-rozplywna naskórka*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Hipertonia		Rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Problemy z oddawaniem moczu, Zatrzymanie moczu, Częstomocz*	Nietrzymanie moczu*			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesiączkowy*, Krwotok maciczny*, Zaburzenia ejakulacji, Zaburzenia erekcji				Krwotok poporodowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, Zmęczenie, Dreszcze*			Krwawienie z błony śluzowej*	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, Zwiększenie masy ciała, Zmniejszenie masy ciała			Wydłużony czas krwawienia*	

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

b Patrz punkt 4.4.

c Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po zastosowaniu wenlafaksyny była podobna jak po podaniu placebo.

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, drgawki, zawroty głowy, ból głowy, objawy grypopodobne, zaburzenia widzenia i nadciśnienie tętnicze. Zazwyczaj objawy te mają nasilenie łagodne 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. Jednak u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki lub w trakcie odstawiania produktu leczniczego występowały przypadki nasilonej agresji i myśli samobójcze (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) u dzieci i młodzieży (w wieku od 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 zgłaszano wystąpienie myśli samobójczych. Obserwowano również zwiększoną liczbę zgłoszeń wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania się.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu 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 podstawowych 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 aktywnego 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, inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX16

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmożeniu aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania przedkliniczne pokazały, że wenlafaksyną i jej główny aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy.

Działanie farmakodynamiczne

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po długotrwałym podawaniu. 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, cholinergiczych, H_1 -histaminowych i α_1 -adrenergicznych w mózgu szczura w warunkach *in vitro*. Aktywność farmakologiczna na tych receptorach może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwocholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie wykazuje zdolności hamowania monoaminooksydazy (MOA).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 do kontynuowania leczenia tą samą dawką wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 26 tygodni w celu przeprowadzenia obserwacji pod kątem 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, u których podczas ostatniego epizodu depresji wystąpiła odpowiedź na leczenie wenlafaksyną (100 do 200 mg na dobę dwa razy dziennie).

Zaburzenia lękowe uogólnione

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych (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 mg 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.

Pomimo istnienia dowodów potwierdzających przewagę 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 ślepą próbą, z grupą kontrolną, z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę. Badanie trwające 6 miesięcy nie wykazało większej skuteczności w grupie pacjentów stosujących dawki od 150 do 225 mg na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą dawkę 75 mg na dobę.

Lęk napadowy

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu lęku napadowego została potwierdzona w dwóch 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z lękiem napadowym z agorafobią lub bez agorafobii. Dawka początkowa w tych badaniach wynosiła 37,5 mg na dobę i była stosowana przez 7 dni. Następnie pacjenci otrzymywali stałe dawki wynoszące 75 mg lub 150 mg na dobę w jednym badaniu oraz 75 mg lub 225 mg na dobę w drugim.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i zapobieganie nawrotom zostało potwierdzone również w jednym długoterminowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie w warunkach otwartej próby. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie takiej samej dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak na końcu fazy leczenia w warunkach otwartej próby (75 mg, 150 mg lub 225 mg).

Elektrofizjologia serca

W specjalnym badaniu dotyczącym szczegółowej analizy długości odstępu QTc u zdrowych osób stosowanie wenlafaksyny podawanej w dawce supratherapeutycznej wynoszącej 450 mg na dobę (po 225 mg dwa razy dziennie) nie powodowało wydłużenia odstępu QT w jakimkolwiek znaczącym klinicznie zakresie.

Jednak w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc/arytmii komorowej typu torsade de pointes i komorowych zaburzeń rytmu, zwłaszcza po przedawkowaniu u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia QTc/arytmii typu torsade de pointes (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ODV). Średnie okresy półtrwania $\pm$ odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*, 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.

Przynajmniej 92% pojedynczej dawki doustnej wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita biodostępność wynosi od 40% do 45% w zależności od metabolizmu ogólnoustrojowego. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny (ODV) w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godzin. 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 tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie wpływa na biodostępność wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV w zakresie stężeń terapeutycznych są w minimalnym stopniu wiązane przez białka osocza u ludzi (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. Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ang. ODV). 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 drugorzędnego mniej aktywnego metabolitu – N-demetylowenlafaksyny przy udziale CYP3A4. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4.

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 mg do 450 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Wiek i płeć nie wykazują istotnego wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny i ODV.

Osoby o intensywnym lub powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

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

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z 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).

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 wykazały jej działania rakotwórczego. Wenlafaksyna nie wykazała działania mutagennego w wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję 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 po zastosowaniu dawki 30 mg/kg mc./dobę, 4-krotności dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi wynoszącej 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg mc.). Dawka, która nie powodowała wystąpienia tych zdarzeń, wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obojga płci były poddane działaniu ODV. Ta ekspozycja była od 1 do 2-krotnie większa niż działanie wenlafaksyny w dawce stosowanej u ludzi wynoszącej 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:

Hypromeloza

Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Otoczka:

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy

[Wyłącznie dla dawki 37,5 mg]

Kapsułka:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

[Wyłącznie dla dawki 75 mg]

Kapsułka:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelatyna

[Wyłącznie dla dawki 150 mg]

Kapsułka:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Erytrozyna (E 127)

Indygotyna (E 132)

Żelatyna

Tusz do nadruku (czarny):

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe z PVC/PE/PVDC/folii aluminiowej po 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 30x1 50, 56, 70, 90, 100, 500, 1000 kapsułek oraz opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30) lub 100 (2 opakowania po 50) kapsułek oraz butelki z HDPE o pojemności 60 ml, 100 ml, 400 ml, 600 ml zawierające 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100 i 250 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Faxigen XL 37,5 mg: 15756
Faxigen XL 75 mg: 15757
Faxigen XL 150 mg: 15758

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 lipca 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO