

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velafax, 37,5 mg, tabletki

Velafax, 75 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki Velafax 37,5 mg zawiera 37,5 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci chlorowodoru.

Każda tabletki Velafax 75 mg zawiera 75 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Velafax 37,5 mg - tabletki w kolorze żółtym do jasnożółtego, podłużne, z linią dzielącą po obu stronach.

Velafax 75 mg - tabletki w kolorze żółtym do jasnożółtego, okrągłe, z wytłoczoną nazwą PLIVA po jednej stronie i linią dzielącą po stronie drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Velafax w postaci tabletek wskazany jest w leczeniu zaburzeń depresyjnych, w tym zaburzeń depresyjnych z lękiem, zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie.

Velafax jest wskazany w zapobieganiu nawrotom depresji i występowaniu nowych stanów depresyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle zalecana dawka wenlafaksyny wynosi 75 mg na dobę i podawana jest w dwóch dawkach podzielonych (37,5 mg dwa razy na dobę). Jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta, po kilku tygodniach leczenia dawkę dobową można zwiększyć do 150 mg i podawać w dwóch dawkach podzielonych (75 mg dwa razy na dobę).

Jeżeli wymagane jest zastosowanie większej dawki leku np. u pacjentów z ciężką depresją lub hospitalizowanych, dawka początkowa 150 mg na dobę może być podawana w dwóch dawkach podzielonych (75 mg 2 razy na dobę). Dawka dobową może być następnie zwiększana o 75 mg, co dwa lub trzy dni, aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Maksymalna dawka dobową wynosi 375 mg. Dawkę należy następnie stopniowo zmniejszać do dawki zwykle zalecanej, biorąc pod uwagę stan kliniczny i tolerancję leku przez pacjenta.

Należy regularnie kontrolować stan pacjentów (co 3 miesiące), aby ocenić korzyści wynikające z długotrwałej terapii.

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Chociaż zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR - ang. glomerular filtration rate) 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 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 1 - 2 tygodnie, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli jednak po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się przyjmowanie tabletek wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu codziennie podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy ich dzielić, żuć ani rozgryzać.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. 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 punkt 4.4 i 4.8). Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Leczenie podtrzymujące/przedłużone/kontynuacja leczenia

Lekarz powinien okresowo oceniać skuteczność długotrwałej terapii produktem leczniczym Velafax u poszczególnych pacjentów.

Uważa się, że głęboką depresję należy leczyć przez kilka miesięcy lub dłużej. Wykazano skuteczność wenlafaksyny w leczeniu długotrwałym (w zaburzeniach depresyjnych do 12 miesięcy).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO - ang. monoamine oxidase inhibitors) ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami, takimi jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną przed upływem 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.
- Przyjmowanie wenlafaksyny należy przerwać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja jest związana 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 zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia tendencje samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych 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 gdy się pojawiają, 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 agresję, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, 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, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak i innymi lekami serotonergicznymi, może rozwinąć się zagrażający życiu zespół serotoninowy lub reakcje podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS - ang. neuroleptic malignant syndrome), zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznymi (w tym SSRI – ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI – ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, buprenorfiny i tryptanów) z lekami upośledzającymi metabolizm serotoniny, takimi jak IMAO (np. błąkit metylenowy) lub z lekami przeciwpsychotycznymi albo innymi antagonistami dopaminy (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomicznego układu nerwowego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Zespół serotoninowy w najcięższej postaci może przypominać NMS (złośliwy zespół neuroleptyczny), z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznego układu nerwowego z możliwą szybką zmiennością czynności życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i innych czynników, które mogą mieć wpływ na układy neuroprzekaźników serotonergicznymi i (lub) dopaminergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zalecana jest uważna obserwacja pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania 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 z ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciężenie krwi

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy opanować istniejące nadciśnienie. 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 pacjentów 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 lub niestabilną chorobą wieńcową serca w wywiadzie. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc, częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, tachykardii komorowej oraz zaburzeń rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc lub częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz wydłużenia odstępu QTc, należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

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

Hiponatremia

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

Nietypowe krwawienia

Leki hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe 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 długotrwałej terapii należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia 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 odchudzających. Wenlafaksyna nie jest wskazana do stosowania w celu zmniejszania masy ciała ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi lekami.

Mania/hipomania

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju, przyjmujących 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 rozpoczynania leczenia, zmiany dawki i po 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI - ang. selective serotonin reuptake inhibitors) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI - ang. serotonin

norepinephrine reuptake inhibitors) 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

W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po nagłym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy. Zazwyczaj objawy te mają charakter łagodny do umiarkowanego, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują podczas 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 przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.2).

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 jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej 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

W przypadku pacjentów z cukrzycą, leczenie SSRI lub wenlafaksyną może zmieniać kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Nie należy stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych IMAO. Nie należy rozpoczynać 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 inhibitory IMAO-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 IMAO (linezolid)

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

Opisywano przypadki wystąpienia 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

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych leków działających serotonergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi wpływać na system neuroprzekazników serotonergicznych [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny, lit, sybutramina, opioidy (np. buprenorfina, tramadol) lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)], z lekami osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO np. błękit metylenowy) lub z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu).

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

Substancje wpływające na OUN

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

Etanol

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

W wypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc, wzrasta ryzyko wydłużenia odstępu QTc 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 przeciwaritmiczne - klasa Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. moksyflokscyna)

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

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u osób o intensywnym (EM - ang. *Extensive Metabolisers*) i powolnym metabolizmie (PM - ang. *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, pozakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

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

Lit

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

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamum ani jego aktywnego metabolitu demetylodiazepamum. 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 2,5- do 4,5- krotne, zależne od dawki zwiększenie wartości AUC 2-hydroksydezypraminy podczas podawania wenlafaksyny w dawce od 75 do 150 mg na dobę. Imipramina nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i imipraminy.

Haloperydol

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

Rysperydon

Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale tylko nieznacznie wpływa 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 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 produktu do obrotu odnotowano przypadki nieplanowanych ciąż u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne równocześnie z wenlafaksyną. Nie ma jednoznacznych dowodów, że ciąża te były wynikiem interakcji środków antykoncepcyjnych z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badań na interakcję wenlafaksyny z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na 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 ryzykiem.

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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN - ang. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny).

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

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

Karmienie piersią

Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki płaczu, drażliwości oraz zaburzeń

rytmu snu u niemowląt karmionych piersią. Po zaprzestaniu karmienia piersią zgłaszano również objawy odpowiadające objawom związanym z przerwaniem leczenia wenlafaksyną. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia wenlafaksyną, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia wenlafaksyną.

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 pacjentów przyjmujących wenlafaksynę należy ostrzec o możliwości zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Lista działań niepożądanych

Częstość występowania określono następująco: 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 układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytkowość, zaburzenia krwi, w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne					zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu			hiponatremia

<i>Zaburzenia psychiczne</i>		stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, zmniejszenie libido, nerwowość, bezsenność, koszmary senne	halucynacje, derealizacja, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (u kobiet), apatia, hipomania, bruksizm	mania	myśli i zachowania samobójcze *, majaczenie, agresja **
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zawroty głowy nieukładowe, ból głowy ***	senność, drżenie, parestezje, wzmożone napięcie mięśniowe	akatyzyzja/niepokój psychoruchowy, omdlenia, mioklonie, zaburzenia koordynacji ruchów, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	drgawki	złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zespół serotoninowy, objawy pozapiramidowe, w tym dystonie i dyskinezy, późne dyskinezy
<i>Zaburzenia oka</i>		zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji			jaskra z zamkniętym kątem przesączania
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		szumy uszne			zawroty głowy układowe
<i>Zaburzenia serca</i>		kołatanie serca	tachykardia		migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym <i>torsade de pointes</i>)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (przeważnie uderzenia gorąca)	niedociśnienie ortostatyczne		niedociśnienie, krwawienie (krwawienie z błony śluzowej)
<i>Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia</i>		ziewanie			eozynofilia płucna
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	nudności, suchość w jamie ustnej	wymioty, biegunka, zaparcia	krwotok z przewodu pokarmowego		zapalenie trzustki

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	nadmierne pocenie się (w tym poty nocne)		obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło, wybroczyny, wysypka, łysienie		zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, świąd, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					rabdomioliza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		objawy dyzuryczne (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji)	zatrzymanie moczu	nietrzymanie moczu	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		zaburzenia miesiączkowania związane ze zwiększonym krwawieniem lub nieregularnymi krwawieniami (np. krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny), zaburzenia wytrysku, zaburzenia erekcji			krwotok poporodowy****
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		osłabienie, zmęczenie, dreszcze			
<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, wydłużony czas krwawienia, zwiększenie prolaktyny we krwi

* Przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania")
** Patrz punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"
*** W zbiorczych badaniach klinicznych, częstość występowania bólu głowy dla wenlafaksyny i dla placebo były podobne.
**** Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Przerwanie leczenia wenlafaksyną (szczególnie nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy nieukładowe, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność, intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia, zawroty głowy układowe, ból głowy i objawy grypopodobne. Zazwyczaj objawy te są lekkie lub umiarkowane i ustępują samoistnie. Jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i/lub się przedłużać. Dlatego podczas odstawiania wenlafaksyny zaleca się stopniowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie myśli samobójczych. Stwierdzano również zwiększoną liczbę zgłoszeń przypadków wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania.

U dzieci występowały zwłaszcza następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, objawy dyspeptyczne, 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

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny, głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardia, 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), tachykardia komorowa, bradykardia, niedociśnienie, zawroty głowy układowe oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne wskazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z ryzykiem zgonu większym w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni ryzykiem

samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu stwierdzone zwiększenie ryzyka zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Zalecane leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N 06 AX 16.

Mechanizm działania

Wenlafaksyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o budowie chemicznej różnej od dotychczas stosowanych leków trójpierścieniowych, czteropierścieniowych i innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Wenlafaksyna jest mieszaniną racemiczną dwóch aktywnych enancjomerów.

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi związany jest z jej zdolnością nasilania aktywności neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym.

Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna są związkami silnie hamującymi zwrotny wychwyt neuronalny serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna słabo hamuje także zwrotny wychwyt dopaminy. Badania na zwierzętach wykazały, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą osłabiać odpowiedź β -adrenergiczną w następstwie długotrwałego stosowania. Przeciwnie, wenlafaksyna i jej metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno na bodźce ostre (podanie pojedyncze), jak i długotrwałe (podanie wielokrotne). Wenlafaksyna i jej główny metabolit wydają się działać równie silnie na zwrotny wychwyt neuroprzekazników.

Wenlafaksyna faktycznie nie wykazuje *in vitro* powinowactwa do receptorów muskarynowych cholinergicznym, H_1 -histaminergicznym oraz α_1 -adrenergicznym w mózgu szczura. Farmakologiczne działanie na te receptory wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych, charakterystycznych dla innych leków przeciwdepresyjnych, takich jak działanie przeciwocholinergiczne, uspokajające lub zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku wchłania się co najmniej 90% wenlafaksyny. Średnie maksymalne stężenie wenlafaksyny we krwi waha się w granicach od około 33 do 172 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki od 25 do 150 mg, stężenie to jest osiągnięte w około 2,4 godziny po podaniu leku.

Metabolizm

Wenlafaksyna podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, szczególnie pod wpływem CYP2D6 do głównego metabolitu – ODV (O-demetylowenlafaksyna). Wenlafaksyna

jest także metabolizowana do N-demetylowenlafaksyny, pod wpływem CYP3A3/4 oraz do innych metabolitów o mniejszym znaczeniu.

Dystrybucja

Średni okres półtrwania dystrybucji dla wenlafaksyny i ODV wynosi odpowiednio około 5 i 11 godzin. Wenlafaksyna i ODV wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 27% i 30% .

Wydalanie

Wenlafaksyna i jej metabolity wydalone są głównie przez nerki. Około 87% dawki wykrywane jest w moczu w ciągu 48 godzin w postaci nie zmienionej wenlafaksyny, niesprężonej ODV, sprężonej ODV oraz innych, mniej znaczących metabolitów.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie wenlafaksyny oraz na późniejsze tworzenie ODV.

Wiek i płeć nie wpływają w znaczący sposób na właściwości farmakokinetyczne wenlafaksyny. Nie obserwowano kumulacji wenlafaksyny lub ODV po długotrwałym podawaniu leku zdrowym osobnikom.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie potwierdziły działania karcynogennego wenlafaksyny. W szeregu testach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano również działania mutagennego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, żelaza tlenek żółty (E 172), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), talk, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku; opakowania po 28 lub 56 tabletek.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Velafax, 37,5 mg: Pozwolenie nr 10938
Velafax, 75 mg: Pozwolenie nr 10939

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO