

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tonpular PR 150 mg, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda o przedłużonym uwalnianiu zawiera 169,7 mg wenlafaksyny chlorowodoru, odpowiadającego 150 mg wenlafaksyny.

Substancje pomocnicze:

Żółcień pomarańczową (E 110) 0,2286 mg

Tartrazyna (E 102) 0,0304 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Twarda kapsułka żelatynowa rozmiar „0” z pomarańczową nieprzezroczystym wieczkiem i pomarańczowym nieprzezroczystym korpusem napełniona białymi lub białawymi granulkami. Na wieczku kapsułki jest biały nadruk ^W₇₁₈.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku braku odpowiedzi u pacjentów na początkową dawkę 75 mg/dobę, korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 375 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2-tygodniowych lub dłuższych. Jeśli klinicznie uzasadnione w związku z nasileniem objawów dawki leku można zwiększać częściej przy zachowaniu minimalnego odstępu 4 dni.

W związku z ryzykiem wprost proporcjonalnych do dawki działań niepożądanych, zwiększenie dawki powinno następować wyłącznie po przeprowadzeniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Pacjenci powinni być leczeni przez dostateczny okres czasu, zwykle przez kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać skuteczność leczenia, indywidualnie dla każdego przypadku. Leczenie przez dłuższy

okres czasu może być również odpowiednie w zapobieganiu nawrotom poważnych zaburzeń depresyjnych (MDE). W większości przypadków zalecana dawka stosowana w zapobieganiu nawrotom poważnych zaburzeń depresyjnych jest taka sama jak dawka stosowana w leczeniu bieżących zaburzeń depresyjnych.

Leki przeciwdepresyjne należy stosować co najmniej przez sześć miesięcy po remisji choroby.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku braku odpowiedzi u pacjentów na początkową dawkę 75 mg/dobę, korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2-tygodniowych lub dłuższych.

W związku z ryzykiem wprost proporcjonalnych do dawki działań niepożądanych, zwiększenie dawki powinno następować wyłącznie po przeprowadzeniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Pacjenci powinni być leczeni przez dostateczny okres czasu, zwykle przez kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać skuteczność leczenia, indywidualnie dla każdego przypadku.

Fobia społeczna

Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Brak potwierdzenia, aby większe dawki oferowały dodatkową korzyść.

Jednak u poszczególnych pacjentów, w przypadku braku odpowiedzi na początkową dawkę 75 mg/dobę, można rozważać zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2-tygodniowych lub dłuższych.

W związku z ryzykiem zależnych od wielkości dawki działań niepożądanych, zwiększenie dawki powinno następować wyłącznie po przeprowadzeniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Pacjenci powinni być leczeni przez dostateczny okres, zwykle przez kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać skuteczność leczenia, indywidualnie dla każdego przypadku.

Lęk napadowy

Zaleca się stosowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg/dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg/dobę. W przypadku braku odpowiedzi u pacjentów na dawkę 75 mg/dobę, korzystne może być zwiększenie dawki maksymalnie do 225 mg/dobę. Dawkę można zwiększać w odstępach 2-tygodniowych lub dłuższych.

W związku z ryzykiem zależnych od wielkości dawki działań niepożądanych, zwiększenie dawki powinno następować wyłącznie po przeprowadzeniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

Pacjenci powinni być leczeni przez dostateczny okres, zwykle przez kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać skuteczność leczenia, indywidualnie dla każdego przypadku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki wenlafaksyny w związku z wiekiem pacjenta. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (w związku z możliwością zaburzeń czynności nerek, potencjalnymi zmianami wrażliwości i powinowactwa neuroprzekazników występującymi wraz z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę i objąć pacjentów ścisłą obserwacją w przypadku potrzeby zwiększenia dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania wenlafaksyny u dzieci i młodzieży.

Badania kliniczne z grupą kontrolną prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi nie wykazały skuteczności i nie potwierdzają zasadności stosowania wenlafaksyny u takich pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dotąd nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w związku z innymi wskazaniami u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zasadniczo należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50%. Jednak w związku z międzyosobniczymi wahaniami klirensu, pożądane może być zindywidualizowane dawkowanie.

Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką postacią zaburzeń czynności wątroby są ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie zmniejszenia dawki o ponad 50%. W przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Chociaż nie jest konieczna żadna zmiana dawki w przypadku pacjentów z wielkością filtracji kłębuszkowej (GFR) w granicach 30-70 ml/minutę, zaleca się ostrożność. W przypadku pacjentów wymagających hemodializowania i pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min), dawkę należy zmniejszyć o 50%. W związku z międzyosobniczymi wahaniami klirensu u takich pacjentów, pożądane może być indywidualne dawkowanie.

Objawy zespołu odstawienia obserwowane po odstawieniu wenlafaksyny

Należy unikać nagłego przerywania stosowania leku. Podczas odstawiania wenlafaksyny, dawkę leku należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej jednego – dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka zespołu odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). W przypadku pojawienia się objawów niemożliwych do zniesienia podczas okresu zmniejszania dawki lub odstawienia leku, można rozważyć przywrócenie wcześniej przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, lecz bardziej stopniowo.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie kapsułek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu codziennie wraz z posiłkiem, o tej samej porze dnia. Kapsułki należy połykać w całości (bez dzielenia, kruszenia, żucia lub rozpuszczania) popijając płynem.

Pacjenci leczeni tabletkami wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu mogą być przestawieni na leczenie kapsułkami wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce dobowej stanowiącej równoważnik dawki w tabletkach. Na przykład, tabletki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy dziennie można zastąpić kapsułkami wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Może być konieczna indywidualna modyfikacja dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI) jest przeciwwskazane w związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (ang. MAOI).

Leczenie wenlafaksyną należy przerwać co najmniej na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi MAOI (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresji towarzyszy zwiększone ryzyko myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu wystąpienia znacznej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni lub dłuższego okresu leczenia, pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją aż do czasu wystąpienia takiej poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może wzrosnąć we wczesnych stadiach poprawy.

Inne choroby psychiczne, w związku z którymi przepisywana jest wenlafaksyna, mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwami. Ponadto takie choroby mogą współwystępować z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi. 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 i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Takie same środki ostrożności stosowane podczas leczenia pacjentów z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi należy stosować również podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi.

Wiadomo, że pacjentom ze zdarzeniami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujących znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia zagraża większe ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych i podczas leczenia należy objąć takich pacjentów ścisłą obserwacją. Meta analiza badań klinicznych stosowania leków przeciwdepresyjnych u osób dorosłych z zaburzeniami psychicznymi prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupach leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do grup placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Ścisła obserwacja pacjentów, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka, powinna towarzyszyć leczeniu zwłaszcza w początkowej fazie i po zmianie dawki. Pacjentów (oraz opiekunów pacjentów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw pogorszenia klinicznego, wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Produkt Tonpular PR 75 mg nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie otrzymującej placebo. 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

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu serotoninergicznym podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić zagrażający życiu zespół serotoninowy, szczególnie w razie skojarzonego stosowania z innymi substancjami o działaniu serotoninergicznym (w tym tryptanami, SSRI, SNRI, amfetaminami, solami litu, sybutraminą, preparatami dziurawca (*Hypericum parforatum*), fentanylem i jego pochodnymi, tramadolem, dekstrametorfanem, tapentadolem, petydyną, metadonem i pentazocyną), substancjami hamującymi metabolizm serotonininy (w tym inhibitorami MAO, np. błękitem metylenowym) lub z prekursorami serotonininy (np. suplementami zawierającymi tryptofan) bądź z lekami przeciwpyschotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zaburzenia psychopatologiczne (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), labilność układu autonomicznego (np. częstoskurcz, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. wzmożenie odruchów ścięgniastych, zaburzenia koordynacji) i/lub zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Najcięższą postacią zespołu serotoninowego może przypominać NMS, z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwą szybką fluktuacją czynności życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z innymi substancjami, które mogą wpływać na system neuroprzekątnictwa serotoninergicznego i (lub) dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotonininy (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

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

Ciśnienie tętnicze krwi

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się pogorszyć w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca.

Częstość pracy serca

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

Choroby serca oraz ryzyko niemierności

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

W badaniach postmarketingowych opisywano wydłużenie odstępu QTc, polimorficzny częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes (TdP), częstoskurcz komorowy oraz śmiertelne arytmie, zwłaszcza po przedawkowaniu wenlafaksyny lub u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc bądź częstoskurczu TdP. Planując leczenie wenlafaksyną, należy rozważyć bilans ryzyka i korzyści u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ciężkich arytmii lub wydłużenia odstępu QTc (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 może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia ww. przypadków jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt zwrotny serotoniny mogą wykazywać działanie przeciw płytkowe. Podczas stosowania SSRI i SNR opisywano incydenty krwotoczne obejmujące podbiegnięcia krwawe, krwiaki, krwawienie z nosa oraz wybroczyny lub poważniejsze, w tym zagrażające życiu krwotoki, np. z układu pokarmowego. U pacjentów leczonych wenlafaksyną może występować zwiększone ryzyko krwotoków. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny należy zachować ostrożność podczas stosowania wenlafaksyny u pacjentów o zwiększonym ryzyku krwawień, w tym stosujących leki przeciwkrzepliwe i przeciw płytkowe.

Cholesterol w surowicy

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku terapii długoterminowej należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie z produktami zmniejszającymi masę ciała

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z produktami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą, nie zostało ustalone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości 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 niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszane przypadki wystąpiły podczas rozpoczynania leczenia, zmiany dawki i przerwania leczenia.

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

Przerwanie leczenia

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 być uzależnione od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego charakter, jednak u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 4.2).

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 zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może ona zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie SSRI lub wenlafaksyną może wpływać na kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Zakłócenia wyników badań toksykologicznych

U pacjentów stosujących wenlafaksynę opisywano fałszywie dodatnie wyniki toksykologicznych szybkich badań przesiewowych na obecność fencyklidyny (PCP) oraz amfetaminy ze względu na ograniczenia swoistości tych testów. Fałszywie dodatnie wyniki toksykologicznych testów przesiewowych mogą występować przez kilka dni po odstawieniu wenlafaksyny. Metody potwierdzające (np. chromatografia gazowa i spektrometria masowa) umożliwiają weryfikację obecności wenlafaksyny, PCP i amfetaminy.

Substancje pomocnicze:

Produkt zawiera barwniki azo: żółcień pomarańczową FCF (E110) i tartrazynę (E102). Mogą one wywoływać reakcje uczuleniowe.

Kapsułki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu zawierają granulki, które powoli uwalniają substancję czynną do przewodu pokarmowego. Nierozpuszczalna część granulek jest wydalana i może być widoczna w kale.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne, nie-selektywne IMAO

Nie należy stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez 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 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, nie-selektywne inhibitory MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym nie-selektywnym IMAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.3).

Opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych u pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie po zakończeniu leczenia IMAO albo gdy leczenie IMAO rozpoczęto bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Działania niepożądane obejmowały drżenia mięśni, skurcze miokloniczne, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych produktów działających serotoninergicznie, stan potencjalnego zagrożenia życia, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi oddziaływać na system serotoninergicznym neuroprzekazników [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwyty serotonininy (ang. SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny i serotonininy (ang. SNRI), amfetaminy, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)], fentanylem oraz pochodnymi, tramadolem, dekstrometorfanem, tapentadolem, petydyną, metadonem i pentazocyną), z produktami leczniczymi upośledzającymi metabolizm serotonininy (w tym inhibitorami MAO, np. błękitem metylenowym), z prekursorami serotonininy (np. suplementami tryptofanu), 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 w przypadku zwiększania dawkowania. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotonininy (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

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

Leki powodujące wydłużenie odstępu QT

Skojarzone stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QTc zwiększa ryzyko dodatkowego wydłużenia odstępu QTc i/lub arytmii komorowych (np. TdP), dlatego należy unikać takich skojarzeń lekowych (patrz punkt 4.4).

Grupy leków powodujące zwiększone ryzyko obejmują:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre makrolidy (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe
- niektóre antybiotyki fluorochinolonowe (np. moksyflokscyna)

Powyższa lista nie jest kompletna i należy unikać stosowania również innych produktów leczniczych mogących istotnie wydłużać odstęp QT.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u osób intensywnie (ang. EM) i słabo metabolizującymi (ang. PM) 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 zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na działanie innych produktów leczniczych

Lit

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

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamu ani jego aktywnego metabolitu demetylodiazepamu. Wydaje się, że diazepam nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Nie wiadomo, czy występują interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne z innymi benzodiazepinami.

Imipramina

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

Haloperydol

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

Rysperydon

Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale tylko nieznacznie oddziałuje na profil farmakokinetyczny całkowitej aktywnej frakcji (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40%, podczas gdy stężenie aktywnego metabolitu α -hydroksymetoprololu się nie zmieniło. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

Indynawir

Badania farmakokinetyki indynawiru wykazały zmniejszenie wartości AUC o 28% oraz zmniejszenie wartości C_{max} o 36% dla indynawiru. Indynawir nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest względnie słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamowała CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C9 (tolbutamid) ani CYP2C19 (diazepam) w warunkach *in vivo*.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nieplanowanych ciąż u pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne w czasie przyjmowania wenlafaksyny. Brak jednoznacznych dowodów na to, że ciąża te wynikały z interakcji międzylekowych z wenlafaksyną. Nie przeprowadzono badania interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Insulina/leki przeciwcukrzycowe: Wenlafaksyna może wpływać na kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI), także stosowanie wenlafaksyny w ciąży lub krótko przed porodem, może wywołać objawy odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w końcowym okresie III trymestru ciąży wystąpiły komplikacje wymagające 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.

Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami ekspozycji na produkt. W większości przypadków powikłania te obserwuje się natychmiast lub w ciągu 24 godzin po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) w czasie ciąży, zwłaszcza w końcowej jej fazie, może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN). Nie przeprowadzono badań w kierunku związku PPHN z leczeniem SNRI, niemniej jednak w przypadku wenlafaksyny nie należy eliminować tego potencjalnego ryzyka z uwagi na jej pokrewny mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

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 przerwania leczenia wenlafaksyną. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia produktem Tonpular PR 150 mg, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Tonpular PR 150 mg.

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano zmniejszenie płodności po ekspozycji samic i samców na o-desmetylowenlafaksynę. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi (patrz punkt 5.3).

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania.

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

Klasyfikacja 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				Niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego*	zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia		Hiponatremia*		
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść	Stany splątaniowe*, depersonalizacja*, anorgazmia, zmniejszenie libido, nerwowość, niezwykle sny, pobudzenie*	Apatia, omamy, odrealnienie, zaburzenia orgazmu (kobiety), hipomania, bruksizm*, Mania	Majaczenie*		myśli i zachowania samobójcze ^a , Agresja ^b
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy ^c , uspokojenie	drżenia, parestezje, dysgeusia, Akatyzyja*	, omdlenie, mioklonie, zaburzenia koordynacji i równowagi*, dyskineza*	drgawki, Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)*, dystonia*, Zespół serotoninowy reakcje*	dyskineza późna*	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach*				Zawroty głowy
Zaburzenia serca		kołatanie serca*, tachykardia		Torsade de pointes*, częstoskurcz Komorowy*, Migotanie komór, Wydłużenie odstępu QT w EKG*		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca	Niedociśnienie ortostatyczne, Niedociśnienie tętnicze*			
Zaburzenia		Ziewanie,		Choroba		

oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność*		śródmięszowa płuc*, eozynofilia płucna*		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ,Suchość w Ustach, zaparcia	biegunka*, wymioty	krwawienia z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki*		
Zaburzenia wątrobę i dróg żółciowych			nieprawidłowe próby wątrobowe*	zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość* (w tym poty nocne*)	Świąd*, Wysypka	łyśnienie*, Obrzęk naczynioruchow y*, Reakcje nadwrażliwości na światło, Wybroczyny, pokrzywka*	Zespół Stevensa- Johnsona*, Rumień wielopostaciow y*, martwica toksyczno- rozplywna naskórka*		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		zwiększone napięcie mięśniowe		Rabdomioliza*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria (najczęściej trudności z rozpoczęcie m mikcji), częstomocz* , Zatrzymanie moczu	nietrzymanie moczu*			
Zaburzenia układu rozmnożczego i piersi		zaburzenia wytrysku i wzwodu, krwotok miesiączkow y*, krwotok maciczny*				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia (osłabienie), Dreszcze*			Krwotok śluzówkowy*	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała			wydłużenie czasu krwawienia*	

*Działania niepożądane stwierdzone 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 W łączonych wynikach badań stwierdzono podobną częstość występowania bólu głowy w grupach leczonych wenlafaksyną i otrzymujących placebo.

Przerwanie leczenia

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez: Departament Monitorowania Niepożądanych, Działan Produktów Leczniczych Urzędu, Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardię, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy, rabdomioliza, oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne pokazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, do jakiego stopnia zwiększone ryzyko zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a do jakiego innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Zalecane leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne;

Kod ATC: N06A X16

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmocnieniu aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania niekliniczne pokazały, że wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H1-histaminowych i α 1-adrenergicznych w mózgu szczura *in vitro*. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie antycholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie wykazuje zdolności hamowania monoaminooksydazy (MOA).

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

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji została potwierdzona w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, krótkoterminowych trwających od 4 do 6 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (do 375 mg na dobę). Skuteczność wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych została potwierdzona w dwóch kontrolowanych placebo, krótkoterminowych trwających 8 lub 12 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (od 75 do 225 mg na dobę).

W jednym długoterminowym badaniu dorośli pacjenci ambulatoryjni, którzy w 8-tygodniowym otwartym badaniu zareagowali na leczenie wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg) zostali zrandomizowani i kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 26 tygodni w celu przeprowadzenia obserwacji nawrotów choroby.

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom epizodów depresyjnych przez okres 12 miesięcy potwierdzono w drugim długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą, u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, którzy podczas ostatniego epizodu depresji zareagowali na leczenie wenlafaksyną (od 100 do 200 mg na dobę, wg schematu dwa razy na dobę).

Uogólnione zaburzenia lękowe

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych została potwierdzona w dwóch 8-tygodniowych kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałych dawek (od 75 do 225 mg na dobę), w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem stałych dawek (od 75 do 225 mg na dobę) oraz w jednym 6-miesięcznym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem zmiennych dawek (37,5, 75 i 150 mg na dobę) u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych.

Choć istnieją dowody potwierdzające nadrzędność dawki 37,5 mg na dobę nad placebo, dawka ta nie była za każdym razem tak skuteczna, jak większe dawki.

Fobia społeczna

Skuteczność wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu fobii społecznej została potwierdzona w czterech 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą prowadzonych w grupach równoległych z zastosowaniem zmiennych dawek oraz w jednym 6-miesięcznym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w grupach równoległych z zastosowaniem stałych/zmiennych dawek u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 75 do 225 mg na dobę. Badanie trwające 6 miesięcy nie wykazało wyższej skuteczności w grupie pacjentów stosującej dawki od 150 do 225 mg na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą dawkę 75 mg na dobę.

Lęk napadowy

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

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i zapobieganie nawrotom zostało potwierdzone również w jednym długoterminowym badaniu z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo prowadzonym w grupach równoległych u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy zareagowali na leczenie open-label. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie takich samych dawek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, jak na końcu fazy open-label (75, 150 lub 225 mg).

Elektrofizjologia serca

W szczegółowym, dedykowanym badaniu dotyczącym odcinka QTc z udziałem zdrowych uczestników stosowanie wenlafaksyny nie powodowało wydłużenia odstępu QT do istotnego klinicznie poziomu przy supratherapeutycznej dawce 450 mg/dobę (podawanej w dawkach 225 mg dwa razy na dobę). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano jednak przypadki wydłużenia odstępu QTc/częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* (TdP) oraz zaburzeń rytmu komorowego, zwłaszcza w przypadku przedawkowania u pacjentów z występowaniem innych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc/TdP (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ang. ODV). Średnie okresy półtrwania $\pm$ odchylenie standardowe (ang. SD) wenlafaksyny i ODV wynoszą odpowiednio 5 ± 2 godz. i 11 ± 2 godz. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny w ciągu 3 dni doustnego, wielokrotnego podawania produktu. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 do 450 mg na dobę.

Wchłanianie

Przynajmniej 92% pojedynczej dawki doustnej wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu ulega wchłonięciu. Całkowita biodostępność wynosi 40 do 45% w zależności od metabolizmu ogólnoustrojowego. Po podaniu wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 2 i 3 godz. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godz. W przypadku podawania równoważnych dobowych dawek wenlafaksyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, wenlafaksyna z kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się wolniej, ale stopień wchłaniania jest taki sam, jak w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie wpływa na biodostępność wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV w zakresie stężeń terapeutycznych są w minimalnym stopniu wiązane przez białka osocza (odpowiednio 27% i 30%). Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym dla wenlafaksyny wynosi $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Metabolizm

Wenlafaksyna podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do głównego aktywnego metabolitu ODV przy udziale CYP2D6. Badania *in vitro* oraz *in vivo* pokazują, że wenlafaksyna jest metabolizowana do ubocznego mniej aktywnego metabolitu, N-demetylowenlafaksyny, przy udziale CYP3A4. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4.

Wydalenie

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

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Osoby z szybkim i wolnym metabolizmem z udziałem CYP2D6

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) i osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były wydłużone w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu doustnym zarówno klirens wenlafaksyny, jak i ODV, był zmniejszony. Zaobserwowano duży stopień zmienności osobniczych. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz również punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był wydłużony o około 180%, a klirens zmniejszony o około 57% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, podczas gdy okres półtrwania ODV w fazie eliminacji był wydłużony o około 142%, a klirensu zmniejszony o około 56%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów wymagających hemodializy konieczna jest zmiana dawkowania (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wenlafaksyny na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów działania rakotwórczego wenlafaksyny. W wielu badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie potwierdzono również działania mutagennego.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały u szczurów zmniejszenie masy potomstwa, zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna tych zgonów. Zdarzenia te wystąpiły podczas zastosowania dawki 30 mg/kg/dobę, 4-krotnej dobowej dawki wenlafaksyny stosowanej u ludzi, 375 mg (w przeliczeniu na mg/kg). Dawka niewykazująca działania w przypadku tych zdarzeń wynosiła 1,3-krotność dawki stosowanej u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obojga płci były poddane działaniu ODV. Działanie ODV było od 1 do 2 razy silniejsze niż działanie wenlafaksyny w dawce stosowanej u ludzi, 375 mg na dobę. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania produktu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Granulki o przedłużonym uwalnianiu:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K 30

Otoczka:

Etyloceluloza

Trietylu cytrynian

Acryl: Kwasu metakrylowego kopolimer typ C

Talk

Trietylu cytrynian

Sodu wodorowęglan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan

Kapsułka żelatynowa:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Tartrazyna (E 102)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tusz drukarski:

Szelak

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierający 14 lub 28 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pinewood Laboratories Ltd.,
Ballymacarbry,
Clonmel,
Co. Tipperary,
Ireland

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

16918

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

22.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO