

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prefaxine, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Prefaxine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Prefaxine, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 37,5 mg, 75 mg lub 150 mg wenlafaksyny (*Venlafaxinum*) w postaci wenlafaksyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Prefaxine, 37,5 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: Każda kapsułka zawiera 0,76 mg sodu.

Prefaxine, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: Każda kapsułka zawiera 1,51 mg sodu.

Prefaxine, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: Każda kapsułka zawiera 3,03 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Prefaxine, 37,5 mg: białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 0) z nadrukiem VEN na wieczku i 37.5 na korpusie, zawierające jedną okrągłą, obustronnie wypukłą tabletkę powlekaną.

Prefaxine, 75 mg: cieliste, nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 0) z nadrukiem VEN na wieczku i 75 na korpusie, zawierające dwie okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

Prefaxine, 150 mg: szkarłatne, nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 00) z nadrukiem VEN na wieczku i 150 na korpusie, zawierające trzy okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.

Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę korzystne może być zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. Jeśli jest to uzasadnione klinicznie z powodu ciężkości objawów, dawkę można zwiększać w krótszych odstępach, ale nie mniejszych niż 4 dni.

Ze względu na ryzyko objawów niepożądanych zależnych od dawki, dawkę należy zwiększać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4).

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, indywidualnie u każdego pacjenta. Długoterminowa terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji (ang. MDE). W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy po remisji.

#### Uogólnione zaburzenia lękowe

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

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

#### Fobia społeczna

Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Brak dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.

Jednakże, w przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, należy rozważyć zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4).

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie oceniać leczenie, indywidualnie u każdego pacjenta.

#### Lęk napadowy

Zalecane dawkowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 37,5 mg na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

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

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży.

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

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

#### 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 osobniczą zmienność klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

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

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Chociaż nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. GFR) od 30 do 70 ml/min, 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 zmienność osobniczą wartości klirensu u tych pacjentów, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

#### Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii wenlafaksyną

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Pacjentów otrzymujących wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu można przestawić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, przy dobraniu dawki równoważnej. Na przykład, pacjentów przyjmujących tabletki wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu 37,5 mg dwa razy na dobę, można przestawić na wenlafaksynę w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu 75 mg raz na dobę.  
Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Samobójstwo/myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest wenlafaksyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia skłonności samobójcze znacznego stopnia, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

#### Dzieci i młodzież

Produktu Prefaxine nie należy stosować 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, pomimo tego, ze względu na wskazania kliniczne podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować celem wykrycia 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 w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy lub reakcje typu złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. NMS), zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania substancji serotoninergicznych (w tym tryptany, SSRI, SNRI, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), fentanylny oraz jego odpowiedniki, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon, pentazocyna i buprenorfina), z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błąkit metylenowy), z substancjami zaburzającymi metabolizm serotoniny, takimi jak IMAO (np. błąkit metylenowy) lub leki przeciwpsychotyczne, lub inni antagoniści dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Najbardziej ciężką postacią zespołu serotoninowego może przypominać NMS, z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwą szybką fluktuacją objawów życiowych i zmianami stanu mentalnego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w połączeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzekaznictwa 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 serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

#### Jaskra z wąskim kątem przesączania

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

#### Ciężenie krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną często 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 uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia. Ciężenie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się nasilić 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 po zastosowaniu dużych dawek. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się nasilić w następstwie przyspieszenia akcji serca.

#### Choroby serca oraz ryzyko wystąpienia 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 QT, częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP), tachykardii komorowej oraz zaburzeń rytmu serca ze

skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT/częstoskurczu typu TdP. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz wydłużenia odstępu QT, 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 (ang. SIADH). Obserwowano to częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne i innych pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

#### Nietypowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. Przypadki krwawienia związanego z przyjmowaniem SSRI i SNRI obejmowały: od siniaków, krwiaków, krwawienia z nosa i wybroczyn po zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwotoku. Podobnie jak inne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących antykoagulanty i inhibitory płytek.

Produkty 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 krwi (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co najmniej 3 miesiące. W razie długotrwałego leczenia należy rozważyć oznaczanie stężenia cholesterolu w surowicy.

#### Jednoczesne podawanie ze środkami zmniejszającymi masę ciała

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu ze środkami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i środków zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w obniżaniu masy ciała w monoterapii ani 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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.

#### Zachowania agresywne

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszano je podczas rozpoczynania leczenia, zmiany dawki i przerywania 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 objawy odstawienia występują często, zwłaszcza, gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

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

#### Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem aktyzji charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub męczącym niepokojem oraz potrzebą ruchu powiązaną często z niemożnością siedzenia lub stania w miejscu. Stan ten najczęściej występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### Suchość w ustach

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

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub wenlafaksyną może zaburzać kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawek insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### Wpływ na wyniki badań przesiewowych moczu

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

#### Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt 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, nieselektywnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez co najmniej 14 dni od zakończenia podawania

nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO. Stosowanie nieodwracalnych, nieselektywnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (moklobemid)*

W związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego, jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi, selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid, jest przeciwwskazane. Po zakończeniu leczenia odwracalnym IMAO, przerwa przed rozpoczęciem stosowania wenlafaksyny może być krótsza niż 14 dni. Stosowanie odwracalnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

#### *Odwracalne, nieselektywne inhibitory MAO (linezolid)*

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

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

Tak, jak w przypadku innych produktów działających serotoninergicznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne produkty mogące oddziaływać na system serotoninergicznym neuroprzekazników (w tym tryptany, SSRI, SNRI, lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), fentanyl oraz jego odpowiedniki, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon, pentazocyna i buprenorfina), z produktami leczniczymi osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błąkit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy (patrz punkty 4.3 i 4.5).

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 działające 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 działającymi na OUN.

#### Etanol

Wenlafaksyna nie nasila zaburzeń funkcji umysłowych i motorycznych wywołanych przez etanol. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji działających na OUN, należy zalecić pacjentom aby unikali picia alkoholu w czasie stosowania wenlafaksyny.

#### Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

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

Należą do nich leki z następujących grup:

- leki 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.

#### Leki metabolizowane przez enzymy cytochromu P450

Badania wykazały, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. W badaniach *in vivo* wenlafaksyna nie hamowała CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), (CYP2C9) (tolbutamid) oraz CYP2C19 (diazepam).

#### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie wenlafaksyny

##### *Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)*

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u pacjentów intensywnie (ang. EM) i wolno metabolizującymi (ang. PM) przy udziale 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 zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

##### *Lit*

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

##### *Diazepam*

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

##### *Imipramina*

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

##### *Haloperydol*

Badania farmakokinetyki z haloperydołem wykazały zmniejszenie o 42% całkowitego klirensu po podaniu doustnym, 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 frakcji aktywnej (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  $\alpha$ -hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny ani jej aktywnego metabolitu

O-demetylowenlafaksyny.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

#### *Indynawir*

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

Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki nieplanowanych ciąż u pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia wenlafaksyną. Nie ma jasnych dowodów potwierdzających że te ciążę były wynikiem interakcji leków antykoncepcyjnych i wenlafaksyny. Nie przeprowadzono badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty 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 powikłania wymagające zastosowania wspomaganego oddychania, karmienia przez zgłębnik lub długotrwałej hospitalizacji. Takie powikłania mogą wystąpić natychmiast po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI lub SNRI) w ciąży, szczególnie późnej, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Chociaż nie przeprowadzono badań potwierdzających związek PPHN z leczeniem SSRI, nie można wykluczyć ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Prefaxine, biorąc pod uwagę mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Jeżeli stosowano SSRI lub SNRI pod koniec ciąży, u noworodków mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, nieustający płacz oraz trudności ze ssaniem lub snem. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo z narażenia na lek. 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 wenlafaksyny do obrotu, pacjentki karmiące piersią zgłaszały występowanie u swych niemowląt płaczu, rozdrażnienia i zaburzeń snu. Po przerwaniu karmienia piersią obserwowano u nich także objawy odstawienia. 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 Prefaxine, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Prefaxine.

### Płodność

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 w przypadku, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

#### 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 przed możliwością zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

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

| Klasyfikacja układów i narządów     | Bardzo często               | Często                                                                                                       | Niezbyt często                                                                                                                      | Rzadko  | Częstość nieznana                                                                                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |                             |                                                                                                              |                                                                                                                                     |         | Trombocytopenia, zaburzenia krwi, w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |                             |                                                                                                              |                                                                                                                                     |         | Reakcje anafilaktyczne                                                                                        |
| Zaburzenia endokrynologiczne        |                             |                                                                                                              |                                                                                                                                     |         | Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH)                                     |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |                             | Zmniejszenie apetytu                                                                                         |                                                                                                                                     |         | Hiponatremia                                                                                                  |
| Zaburzenia psychiczne               |                             | Stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, zmniejszone libido, nerwowość, bezsenność, nieprawidłowe sny | Omamy, uczucie oderwania (lub oddzielenia) od rzeczywistości, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (kobiety), apatia, hipomania, bruksizm | Mania   | Myśli i zachowania samobójcze*, majaczenie (delirium), agresja**                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Zawroty głowy, ból głowy*** | Senność, drżenie, parestezje, hipertonia                                                                     | Akatyzja/ niepokój psychoruchowy, omdlenia,                                                                                         | Drgawki | Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS),                                                                    |

|                                                                |                                          |                                                                                            |                                                                                                |  |                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                                          |                                                                                            | skurcze miokloniczne mięśni, nieprawidłowa koordynacja, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku |  | zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe, w tym dystonia i dyskineza, dyskineza późna               |
| Zaburzenia oka                                                 |                                          | Oslabienie widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji |                                                                                                |  | Jaskra z zamkniętym kątem przesączania                                                                    |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     |                                          | Szum w uszach                                                                              |                                                                                                |  | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                                    |
| Zaburzenia serca                                               |                                          | Kołatanie serca                                                                            | Tachykardia                                                                                    |  | Migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym <i>torsade de pointes</i> )                                 |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                          | Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń (głównie nagłe zaczerwienienie)                 | Niedociśnienie ortostatyczne                                                                   |  | Niedociśnienie tętnicze, krwawienia (krwawienie z błon śluzowych)                                         |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                          | Ziewanie                                                                                   | Duszność                                                                                       |  | Eozynofilia płucna                                                                                        |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności, suchość w ustach               | Wymioty, biegunka, zaparcie                                                                | Krwawienie z przewodu pokarmowego                                                              |  | Zapalenie trzustki                                                                                        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                                          |                                                                                            |                                                                                                |  | Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne) |                                                                                            | Obrzęk naczynio ruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, wysypka, łysienie         |  | Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, świąd, pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |                                          |                                                                                            |                                                                                                |  | Rabdomioliza                                                                                              |

|                                             |  |                                                                                                                                                                                             |                                                 |                    |                                                                                          |
|---------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           |  | Dyzuria (głównie słaby strumień moczu), częstomocz                                                                                                                                          | Zatrzymanie moczu                               | Nietrzymanie moczu |                                                                                          |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      |  | Zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nieregularnym krwawieniem (np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji |                                                 |                    | Krwotok poporodowy****                                                                   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |  | Astenia, osłabienie, dreszcze                                                                                                                                                               |                                                 |                    |                                                                                          |
| Badania diagnostyczne                       |  | Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi                                                                                                                                                   | Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała |                    | Wydłużenie odstępu QT, wydłużony czas krwawienia, zwiększone stężenie prolaktyny we krwi |

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

\*\* Patrz punkt 4.4.

\*\*\* Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po wenlafaksynie była podobna jak po placebo.

\*\*\*\* Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Po wprowadzeniu wenlafaksyny 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, wydłużenie zespołu QRS), tachykardia komorowa, bradykardia, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

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

#### Zalecane leczenie

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX16

#### Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmożeniu aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania przedkliniczne pokazały, że 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

odpowieź  $\beta$ -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podawaniu długotrwałym. Wenlafaksyna i ODV są bardzo podobne pod względem całkowitego wpływu na wychwyty zwrotny neuroprzekazników i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznyc, H<sub>1</sub>-histaminowych i  $\alpha_1$ -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 ma zdolności hamowania monoaminooksydazy (MAO).

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

#### Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji potwierdzono w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, krótkookresowych, 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 potwierdzono w dwóch kontrolowanych placebo, krótkookresowych, trwających 8 lub 12 tygodni badaniach z zastosowaniem zmiennych dawek (od 75 do 225 mg na dobę).

W jednym długookresowym 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 długookresowym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą, u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, którzy zareagowali podczas ostatniego epizodu depresji na leczenie wenlafaksyną (od 100 do 200 mg na dobę, wg schematu dwa razy na dobę).

#### Uogólnione zaburzenia lękowe

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

Mimo istnienia dowodów potwierdzających nadrzędność dawki 37,5 mg na dobę nad placebo, dawka ta nie była za każdym razem tak skuteczna, jak większe dawki.

#### Fobia społeczna

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

#### Lęk napadowy

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

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

## 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  $5\pm 2$  godz. i  $11\pm 2$  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 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu występują odpowiednio w ciągu 5,5 i 9 godzin. Po podaniu 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 ani CYP3A4.

### Eliminacja

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Wiek i płeć*



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

#### *Osoby o szybkim i powolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały u szczurów zmniejszenie masy ciała potomstwa, zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych oraz zwiększenie śmiertelności potomstwa w ciągu pierwszych 5 dni laktacji. Nie jest znana przyczyna zgonu. 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. Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zmniejszenie płodności zaobserwowano w badaniu, w którym szczury obu płci poddano 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**

#### Prefaxine, 37,5 mg

##### *Zawartość kapsułki:*

Hypromeloza

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

##### *Skład otoczki:*

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy 12,5%

##### *Skład kapsułki żelatynowej:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)

*Tusz:*  
Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Glikol propylenowy (E1520)

Prefaxine, 75 mg  
*Zawartość kapsułki:*  
Hypromeloza  
Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

*Skład otoczki:*  
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy 12,5%

*Skład kapsułki żelatynowej:*  
Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

*Tusz:*  
Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Glikol propylenowy (E1520)

Prefaxine, 150 mg  
*Zawartość kapsułki:*  
Hypromeloza  
Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

*Skład otoczki:*  
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy 12,5%

*Skład kapsułki żelatynowej:*  
Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Erytrozyna (E127)  
Indygotyna I (E132)

*Tusz:*  
Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Glikol propylenowy (E1520)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

10, 14, 20, 28, 30, 50 i 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Prefaxine, 37,5 mg

Pozwolenie nr 15870

Prefaxine, 75 mg

Pozwolenie nr 15871

Prefaxine, 150 mg

Pozwolenie nr 15872

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.08.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.11.2013 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.05.2021 r.

*Charakterystyka produktu leczniczego zgodna z decyzją RMSa, z dn. 14.05.2021 r.*