RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALVENTA, 37,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
ALVENTA, 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
ALVENTA, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

37,5 mg: iga toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi, mis vastab 37,5 mg venlafaksiinile.
75 mg: iga toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi, mis vastab 75 mg venlafaksiinile.
150 mg: iga toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi, mis vastab 150 mg venlafaksiinile.
INN. *Venlafaxinum*

Abiaine: sahharoos.
Üks 37,5 mg kapsel sisaldab 32,5 mg sahharoosi.
Üks 75 mg kapsel sisaldab 65 mg sahharoosi.
Üks 150 mg kapsel sisaldab 130 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.
37,5 mg kapslid: pruunikasroosad ja valged (keha: pruunikasroosa, kaas: valge) kapslid, milles on valged kuni peaaegu valget värvi pelletid.
75 mg kapslid: õrnroosad kapslid, milles on valged kuni peaaegu valget värvi pelletid.
150 mg kapslid: oranžikaspruunid kapslid, milles on valged kuni peaaegu valget värvi pelletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.
Depressiooni retsidiivide profülaktika.
Generaliseerunud ärevushäire.
Sotsiaalärevushäire.
Paanikahäire, agorafoobiaga või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

<u>Depressioon</u>
Soovitatav algannus venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi kasutamisel on 75 mg üks kord ööpäevas. Kui patsiendil ei teki algannusele 75 mg ööpäevas ravivastust, võib kasulikuks osutuda annuse suurendamine maksimaalse annuseni 375 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega. Kui see on sümptomite raskuse tõttu kliiniliselt põhjendatud, võib annust suurendada sagedamini, kuid mitte lühema kui 4-päevase intervalliga.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada alles pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsient peab saama ravi piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata. Depressiooni kordumise ennetamiseks võib osutuda vajalikuks ka pikemaajaline ravi. Enamikul juhtudel tuleb kasutada soovitusliku annusena depressiooni kordumise profülaktikas sama annust kui ägeda depressiooni puhul.

Depressiooniravimite kasutamist tuleb jätkata vähemalt kuue kuu jooksul pärast paranemist.

Generaliseerunud ärevushäire
Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi soovituslik algannus on 75 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel algsele annusele 75 mg ööpäevas ravivastust ei teki, võib olla kasulik suurendada annust maksimaalse annuseni 225 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada ainult pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata.

Sotsiaalärevushäire
Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi soovituslik annus on 75 mg üks kord ööpäevas. Suuremate annuste täiendavat kasulikkust ei ole tõestatud.

Patsientidel, kellel algsele annusele 75 mg ööpäevas ravivastust ei teki, võib siiski kaaluda annuse individuaalset suurendamist maksimaalse annuseni 225 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada ainult pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata.

Paanikahäire
Soovitatav on kasutada venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi annust 37,5 mg ööpäevas 7 päeva jooksul. Seejärel tuleb annust suurendada 75 mg-ni ööpäevas. Patsientidel, kellel annusele 75 mg ööpäevas ravivastust ei teki, võib olla kasulik suurendada annust maksimaalse annuseni 225 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada ainult pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata.

Kasutamine eakatel patsientidel
Venlafaksiini annuse spetsiaalset kohandamist ainuüksi patsiendi vanusest lähtudes ei peeta vajalikuks.

Kuid eakate ravimisel peab olema ettevaatlik (nt neerupuudulikkuse tekkimise võimaluse ning võimalike vanusest tingitud muutuste tõttu neurotransmitterite tundlikkuses ja afiinsuses). Alati tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning annuse suurendamise vajaduse korral patsiente hoolikalt jälgida.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel
Venlafaksiini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Kontrollitud kliinilised uuringud depressiooniga lastel ja noorukitel ei näidanud venlafaksiini efektiivsust ega toeta venlafaksiini kasutamist neil patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Venlafaksiini kasutamise efektiivsust ja ohutust lastel ja alla 18-aasta vanustel noorukitel muude näidustuste puhul ei ole kindlaks määratud.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel
Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb üldiselt kaaluda venlafaksiini päevaannuse vähendamist 50% võrra. Kliirensi individuaalse varieerumise tõttu neil patsientidel võib olla soovitav määrata neile annus individuaalselt.

Raske maksakahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid. Soovitatav on olla ettevaatlik ja kaaluda annuse vähendamist rohkem kui 50% võrra. Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel tuleb ravi potentsiaalset kasulikkust kaaluda nende patsientide ravimisega kaasneva ohuga.

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel
Kuigi patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on 30 kuni 70 ml/min, ei ole vaja annust muuta, tuleb olla nende puhul ettevaatlik. Hemodialüüsi vajavatel ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min) patsientidel tuleb annust vähendada 50% võrra. Kliirensi individuaalse varieerumise tõttu neil patsientidel võib olla soovitav määrata neile annus individuaalselt.

Venlafaksiini kasutamise katkestamisel tekkivad ärajätunähud
Tuleb vältida ravi järsku katkestamist. Ravi katkestamisel venlafaksiiniga on soovitatav seda teha ärajätunähtude tekkimise ohu vähendamiseks järk-järgult vähemalt ühe kuni kahe nädala jooksul (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist tekkivad sümptomid on talumatud, võib kaaluda jätkamist varem määratud annusega. Arst võib seejärel jätkata annuse vähendamist, kuid aeglasemalt.

Suukaudne.

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavaid kapsleid on soovitatav võtta koos toiduga, iga päev ligikaudu samal ajal. Kapslid tuleb koos vedelikuga tervelt alla neelata ning neid ei tohi poolitada, purustada, närida ega lahustada.

Toimeainet kiiresti vabastavaid venlafaksiini tablette kasutavad patsiendid võib viia üle venlafaksiini prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisele lähima samaväärse päevaannusega. Näiteks toimeainet kiiresti vabastavate venlafaksiini tablettide kasutamiselt 37,5 mg kaks korda ööpäevas võib minna üle venlafaksiini prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisele 75 mg üks kord ööpäevas. Võimalik, et vajalik on annuse individuaalne kohandamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Samaaegne ravi pöördumatu toimega monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) on vastunäidustatud serotoniinisündroomi ohu tõttu, mille sümptomiteks on nt agiteeritus, treemor ja hüpertermia. Ravi venlafaksiiniga ei tohi alustada vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga.

Ravi venlafaksiiniga tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiid/ suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine
Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga. Risk püsib kuni märgatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmneda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suureneda.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks venlafaksiini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel
Alventa´t ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ning vaenulikkust (valdavalt agressiooni, vastanduvat käitumist ja viha). Kui aga kliinilise seisundi tõttu on ravi siiski vajalik, peab suitsidaalse käitumise sümptomite tekke suhtes patsienti hoolikalt jälgima. Lisaks ei ole piisavalt ohutusalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ning kognitiivsele ja käitumuslikule arengule.

Serotoniini sündroom
Nagu teistegi serotoninergiliste ainete kasutamisel, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund serotoniini sündroom või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) laadne reaktsioon, eriti kooskasutamisel teiste serotoninergiliste ainete (sealhulgas SSRI-d, SNRI-d ja triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavate ainete (näiteks MAO-inhibiitorid) või antipsühhootikumide või teiste dopamiini antagonistidega (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniini sündroomi sümptomite hulka võivad kuuluda muutused vaimses seisundis (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomne ebastabiilsus (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsed kõrvalekalded (nt hüperrefleksia, koordinatsioonihäired) ja/või seedetrakti sümptomid (nt iiveldus, oksendamine, diarröa). Serotoniini sündroom oma kõige raskemal kujul võib sarnaneda MNS-iga, mis hõlmab hüpertermiat, lihasrigiidsust, autonoomset ebastabiilsust eluliste näitajate kiire fluktueerumise ja vaimse seisundi muutustega

Kui venlafaksiini kooskasutamine serotoniini ja/või dopamiini neurotransmissioonisüsteemi mõjutavate ainetega on kliiniliselt vajalik, on soovitatav patsiendi hoolikas jälgimine, eriti ravi alguses ja annuse suurendamise korral

Venlafaksiini kasutamine samaaegselt serotoniini prekursoritega (näiteks trüptofaani sisaldavad toidulisandid) ei ole soovitatav.

Suletudnurga glaukoom
Venlafaksiini kasutamisel võib tekkida müdriaas. Kõrgenenud silma siserõhuga või ägeda suletudnurga glaukoomi (kinnise nurga glaukoom) ohuga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Vererõhk
Venlafaksiiniga ravimisel on sageli esinenud annusega seotud vererõhu tõusu. Turuletulekujärgsel perioodil on mõnedel juhtudel esinenud kriitilisi vererõhu tõusu juhtumeid, mis on vajanud viivitamatut ravi. Enne ravi alustamist tuleks kõiki patsiente jälgida kõrge vererõhu osas ning olemasolev hüpertensioon tuleks kontrolli alla saada. Vererõhku tuleb kontrollida perioodiliselt, pärast ravi alustamist ning doosi suurendamist. Ettevaatlik tuleb olla ravimi kasutamisel patsientidel, kelle tervislikku seisundit võib vererõhu tõus kahjustada (s.o. puuduliku südamefunktsiooniga patsiendid).

Südame löögisagedus
Südame löögisagedus võib kiireneda, eriti suuremate annuste korral. Ettevaatlik tuleb olla ravimi kasutamisel patsientidel, kelle tervislikku seisundit võib südametegevuse kiirenemine kahjustada.

Südamehaigus ja arütmia tekkeoht
Hiljutise müokardiinfarktiga või ebastabiilse südamehaigusega patsientidel ei ole venlafaksiini kasutamist hinnatud. Seepärast tuleb olla ravimi kasutamisel neil patsientidel ettevaatlik.

Turuletulekujärgsel perioodil on venlafaksiini kasutamisel tekkinud fataalsed südame rütmihäired ning seda eriti üleannustamisel. Enne venlafaksiini määramist tõsise südame rütmihäirega patsientidele tuleks kaaluda ohtude ja kasulikkuse vahekorda.

Krambid
Ravi ajal venlafaksiiniga võib esineda krampe. Nagu kõikide antidepressantide puhul, tuleb olla ravi alustamisel venlafaksiiniga ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud krampe ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Krampide tekkimisel tuleb ravi alati katkestada.

Hüponatreemia
Venlafaksiini kasutamisel võib tekkida hüponatreemia ja/või antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH). Seda on esinenud kõige sagedamini hüpovoleemiaga või dehüdreerunud patsientidel. Eakatel, diureetikume kasutavatel või muudel vähenenud veremahuga patsientidel võib selle nähu tekkimise oht olla suurem.

Ebanormaalne veritsemine
Serotoniini tagasihaaret inhibeerivad ravimid võivad põhjustada trombotsüütide funktsiooni halvenemist. Venlafaksiini kasutavatel patsientidel võib suureneda naha ja limaskestade veritsemise, sealhulgas seedetrakti verejooksude oht. Nagu teistegi serotoniini tagasihaarde inhibiitorite puhul, tuleb venlafaksiini kasutamisel veritsemiskalduvusega, sealhulgas antikoagulante ja trombotsüütide inhibiitoreid kasutavatel patsientidel olla ettevaatlik.

Seerumi kolesteroolitase
Kliiniliselt olulisi seerumi kolesteroolitaseme tõuse täheldati vähemalt 3 kuud kestnud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 5,3%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest ja 0,0%-l platseeboga ravitud patsientidest. Pikaajalise ravi ajal tuleb kaaluda seerumi kolesteroolitaseme mõõtmist.

Samaaegne kasutamine kaalu alandavate ainetega
Venlafaksiiniga ravimise ohutust ja efektiivsust selle kasutamisel koos kaalu alandavate ainetega, sealhulgas fentermiiniga, ei ole kindlaks määratud. Venlafaksiini samaaegne kasutamine koos kaalu alandavate ainetega ei ole soovitatav. Venlafaksiin ei ole näidustatud kehakaalu alandamiseks ainsa ravimina või koos teiste ravimitega.

Mania/hüpomania
Väikesel osal meeleoluhäiretega patsientidest, kes on kasutanud antidepressante, sealhulgas venlafaksiini, võib esineda maniat/hüpomaniat. Nagu teistegi antidepressantide puhul, peab venlafaksiini kasutamisel olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel endal või perekonnas on esinenud bipolaarset häiret.

Agressiivsus

Vähestel patsientidel, kes on kasutanud antidepressante, sealhulgas venlafaksiini, võib esineda agressiivsust. Seda on esinenud ravi algul, annuse muutmisel või ravi katkestamisel.

Nagu kõikide antidepressantide puhul, tuleb venlafaksiini kasutamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud agressiivsust.

Ravi katkestamine
Ravi katkestamisel esineb sageli ärajätunähte, eriti järsul katkestamisel (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes esines ravi katkestamisel (annuste vähendamisel ja pärast vähendamist) kõrvaltoimeid ligikaudu 31%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest ja 17%-l platseeboga ravitud patsientidest.

Ärajätunähtude tekkeriski mõjutavad mitmed tegurid, sealhulgas raviperioodi pikkus, kasutatud annus ning annuse vähendamise kiirus. Ärajätunähtudest võivad esineda kõige sagedamini pearinglus, tundehäired (sh paresteesiad), unehäired (sh unetus ja elavad pingelised unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor ja peavalu. Need sümptomid on üldjuhul kerged või mõõdukad; mõnel patsiendil võivad need siiski olla ka raskekujulised.
Tavaliselt tekivad ärajätunähud mõne päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, ent väga harvadel juhtudel on selliste sümptomite ilmnemist täheldatud ka manustamiskorra vahelejätmise järgselt. Üldiselt kaovad need sümptomid spontaanselt kahe nädala jooksul, ent mõnede patsientide puhul võivad sümptomid kesta ka pikemalt (2...3 kuud või enam). Seetõttu on soovitatav katkestada ravi venlafaksiiniga järk-järgult mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus
Venlafaksiini kasutamisega on seostatud akatiisia teket, millele on iseloomulik subjektiivselt ebameeldiv või kurnav rahutus ning liikumisvajadus, mistõttu patsiendid ei ole suutelised pikemat aega istuma või paigal seisma. Kõige tõenäolisemalt tekib see seisund esimeste ravinädalate jooksul. Nendel patsientidel, kellel sellised sümptomid tekivad, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Suukuivus
10%-l venlafaksiiniga ravitavatest patsientidest esineb suukuivust. See võib suurendada kaariese tekkimise riski ja patsientidele tuleb tuletada meelde hammaste hügieeni tähtsust.

Diabeet
Suhkruhaigusega patsientidel võib ravi SSRI või venlafaksiiniga mõjutada glükeemilist taset. Vajadusel tuleb kohandada insuliini ja/või suukaudsete antidiabeetiliste ravimite annuseid.

Alventa kapslid sisaldavad sahharoosi. Seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorbtsiooni või sahharoos- isomaltaas puudulikkusega patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Pöördumatu toimega mitteselektiivsed monoamiinoksüdaasi inhibiitorid (MAOI)
Venlafaksiini ei tohi kasutada koos pöördumatu toimega mitteselektiivsete monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega. Ravi venlafaksiiniga ei tohi alustada vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega mitteselektiivsete monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga. Ravi venlafaksiiniga tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega mitteselektiivsete monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Pöörduva toimega selektiivne MAO-A inhibiitor (moklobemiid)
Serotoniini sündroomi tekkimise ohu tõttu ei ole venlafaksiini kasutamine koos pöörduva toimega selektiivse MAOI-ga, näiteks moklobemiidiga, soovitatav. Pärast ravi pöörduva monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga võib enne venlafaksiini kasutamise alustamist olla lühem katkestusperiood kui 14 päeva.

On soovitatav, et ravi venlafaksiiniga lõpetatakse vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöörduva toimega MAOI-ga (vt lõik 4.4).

Pöörduva toimega mitteselektiivne MAOI (linesoliid)
Antibiootikum linesoliid on nõrk pöörduva toimega mitteselektiivne MAOI ja seda ei tohi manustada venlafaksiiniga ravitavatele patsientidele (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes on hiljuti lõpetanud ravi monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga ja alustanud ravi venlafaksiiniga või hiljuti lõpetanud ravi venlafaksiiniga enne ravi alustamist monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga, on esinenud raskeid kõrvaltoimeid. Nende kõrvaltoimete hulgas on olnud treemor, müokloonus, diaforees, iiveldus, oksendamine, õhetus, pearinglus ja hüpertermia koos maliigset neuroleptilist sündroomi meenutavate nähtudega, krambid ja surm.

Serotoniini sündroom
Nagu teistegi serotoninergiliste ainete puhul, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida serotoniini sündroom, potentsiaalselt eluohtlik seisund, eriti ravimi samaaegsel kasutamisel teiste ravimitega, mis võivad mõjutada serotoninergilist neurotransmitterite süsteemi (sealhulgas triptaanid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, liitium, sibutramiin, tramadool või liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]), ravimitega, mis võivad kahjustada serotoniini metabolismi (nagu monoamiinoksüdaasi inhibiitorid), või serotoniini prekursoritega (näiteks trüptofaani sisaldavad toidulisandid).

Kui samaaegne ravi venlafaksiini ja selektiivse serotoniini või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitori või serotoniini retseptori agonistiga (triptaan) on kliiniliselt vajalik, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi algul ja annuse suurendamisel. Venlafaksiini kasutamine samaaegselt serotoniini prekursoritega (näiteks trüptofaani sisaldavate toidulisanditega) ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Kesknärvisüsteemile toimet avaldavad ained
Venlafaksiini kasutamisega koos teistega kesknärvisüsteemile toimet avaldavate ainetega kaasnevat riski ei ole süstemaatiliselt hinnatud. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik venlafaksiini kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemile toimet avaldavate ainetega.

Etanool
Kliiniline uuring näitas, et venlafaksiin ei süvenda vaimsete ja motoorsete võimete halvenemist etanooli mõjul. Kuid nagu kõikide närvisüsteemile toimet avaldavate ainete puhul, on patsientidel soovitatav hoiduda alkoholi tarvitamisest.

Teiste ravimite mõju venlafaksiinile

Ketokonasool (CYP3A4 inhibiitor)
Farmakokineetilises uuringus ketokonasooli kasutamisega CYP2D6 kiirete ja aeglaste metaboliseerijate puhul suurenes pärast ketokonasooli manustamist venlafaksiini (CYP2D6 aeglaste ja kiirete metaboliseerijate puhul vastavalt 70% ja 21%) ja O-desmetüülvenlafaksiini (CYP2D6 aeglaste ja kiirete metaboliseerijate puhul vastavalt 33% ja 23%) kõveraalune pindala (AUC). CYP3A4 inhibiitorite (nt atasanaviiir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, ketokonasool, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin) ja venlafaksiini samaaegsel kasutamisel võivad venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini tasemed tõusta. Seepärast peab olema CYP3A4 inhibiitori ja venlafaksiini samaaegsel kasutamisel ettevaatlik.

Venlafaksiini toime teistele ravimitele

Liitium
Venlafaksiini samaaegsel kasutamisel liitiumiga võib tekkida serotoniini sündroom (vt „Serotoniini sündroom“).

Diasepaam

Venlafaksiin ei mõjuta diasepaami ega selle aktiivse metaboliidi desmetüüldiasepaami farmakokineetikat ja farmakodünaamikat. Diasepaam ei näi mõjutavat venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Ei ole teada, kas ravimil on farmakokineetilisi ja/või farmakodünaamilisi koostoimeid teiste bensodiasepiinidega.

Imipramiin
Venlafaksiin ei mõjutanud imipramiini ega 2-OH-imipramiini farmakokineetikat. Venlafaksiini manustamisel 75 mg kuni 150 mg päevas suurenes 2-OH-desipramiini kõveraalune pindala annusest sõltuvalt 2,5-kuni 4,5-kordselt. Imipramiin ei mõjutanud venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Venlafaksiini ja imipramiini samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik.

Haloperidool
Farmakokineetilises uuringus haloperidooliga leiti, et haloperidooli suukaudne üldkliirens vähenes 42% võrra, kõveraalune pindala suurenes 70% võrra, C_{max} suurenes 88% võrra, kuid poolväärtusaeg ei muutunud. Seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kes kasutavad haloperidooli ja venlafaksiini samaaegselt. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Risperidoon
Venlafaksiin suurendas risperidooni kõveraalust pindala 50% võrra, kuid ei muutnud oluliselt kogu aktiivse rühma (risperidoon ja 9-hüdroksürisperidoon) farmakokineetilist profiili. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Metoprolool
Venlafaksiini ja metoprolooli samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele nende ravimite farmakokineetilise koostoime uuringus suurenesid metoprolooli kontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30...40% võrra, muutmata selle aktiivse metaboliidi α-hüdroksümetoprolooli tasemeid plasmas. Selle tulemuse kliiniline asjakohasus hüpertensiooniga patsientidele ei ole teada. Metoprolool ei mõjutanud venlafaksiini ega selle aktiivse metaboliidi O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetilist profiili. Venlafaksiini ja metoprolooli koosmanustamisel peab olema ettevaatlik.

Indinaviir
Farmakokineetiline uuring indinaviiriga näitas indinaviiri kõveraaluse pindala vähenemist 28% võrra ja C_{max} vähenemist 36% võrra. Indinaviir ei mõjutanud venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Venlafaksiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt. lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on siiski teadmata. Seetõttu võib venlafaksiini raseduse ajal tarvitada vaid sel juhul, kui ravi eeldatav kasulikkus kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinutel (PPHN). Kuigi uuringutes ei ole ilmnenud seost PPHN ja SNRI ravi vahel, ei saa välistada potentsiaalset riski Alventa'ga, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

Nagu teistegi serotoniini tagasihaarde inhibiitorite puhul (SSRI/SNRI), võivad vastsündinutel tekkida ärajätunähud, kui venlafaksiini kasutatakse kuni nende sünnini või selle kasutamine lõpetatakse veidi enne sündi. Mõnel vastsündinul, kes puutusid venlafaksiiniga kokku raseduse kolmanda trimestri hilisemas osas, tekkisid tüsistused, mille tõttu nad vajasid sondi kaudu toitmist, hingamisfunktsiooni toetust või pikaajalist haiglaravi. Sellised tüsistused võivad tekkida kohe pärast sünnitust.

SSRI/SNRI kasutamisel emal raseduse lõppjärgus võib vastsündinutel täheldada järgmisi sümptomeid: ärrituvus, treemor, hüpotoonia, pikaajalised nutuhood ja raskused imemise või uinumisega.

Need sümptomid võivad tuleneda kas serotoninergilisest toimest või ravimiga kokkupuutest. Enamikul juhtudel tekivad need tüsistused kohe või 24 tunni jooksul pärast sündi.

Imetamine
Venlafaksiin ja tema aktiivne metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin erituvad rinnapiima. Turuletulekujärgselt on esinenud venlafaksiini kasutavate emade rinnapiima saavatel lastel ärrituvust, liigset nuttu ja muutunud unerežiimi. Samuti on kirjeldatud imetamise lõpetamisel tekkivat venlafaksiini manustamise katkestamisest tingitud sümptomite kujunemist. Ohtu imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb langetada otsus, kas jätkata/lõpetada rinnapiimaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Alventa´ga. Otsustamisel võetakse arvesse nii rinnaga toitmise kasulikkust lapsele kui ka venlafaksiinravist saadavat kasu emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõik psühhoaktiivsed ravimid võivad kahjustada otsustusvõimet, mõtlemist ja motoorseid oskusi. Seepärast tuleb kõiki venlafaksiini kasutavaid patsiente hoiatada nende võime suhtes juhtida sõidukit või kasutada ohtlikke masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (>1/10) esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus, suukuivus, peavalu ja higistamine (kaasa arvatud öised higistamised).

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Ekhümoos, seedetrakti verejooks		Limaskesta veritsemine, veritsemisaja pikenemine, trombotsütopee-nia, vere düskraasiad (sh agranulotsütoos, aplastiline aneemia, neutropeenia ja pantsütopeenia)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Seerumi kolesterooli-taseme tõus, kehakaalu langus	Kehakaalu tõus		Kõrvalekalded maksatalitluse analüüsides, hüponatreemia, hepatiit, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH), prolaktiinitaseme

					tõus
Närvisüsteemi häired	Suukuivus (10,0%), peavalu (30,3%)*	Ebanormaalsed unenäod, libiido langus, pearinglus, suurenenud lihaspinge (hüpertoonia), unetus, närvilisus, paresteesia, sedatsioon, treemor, segasus, depersonali-satsioon	Apaatia, hallutsinat-sioonid, müokloonus, agiteeritus, koordinat-siooni ja tasakaalu-häired	Akatiisia/ psühhomo-toorne rahutus, krambid, maaniline reaktsioon	Maliigne neuroleptiline sündroom (NMS), serotoninergiline sündroom, deliirium, ekstrapürami-daalsed reaktsioonid (sh düstoonia ja düskineesia), hilisdüskineesia, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine**, vertiigo, agressiivsus***
Meeleelundite häired		Akommodat-sioonihäired, müdriaas, nägemishäired	Maitsemuu-tus, tinnitus		Suletud nurga glaukoom
Südame ja veresoonkonna häired		Hüpertensioon, vasodilatatsioon (enamasti kuumahood, õhetus), palpitatsioonid	Asendist sõltuv hüpotensioon, sünkoop, tahhükardia		Hüpotensioon, QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia (sh *torsade de pointes*)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Haigutamine			Pulmonaalne eosinofiilia
Seedetrakti häired	Iiveldus (20.0%)	Isutus (anoreksia), kõhukinnisus, oksendamine	Hammaste kiristamine, diarröa		Pankreatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistami-ne (sh öine higista-mine) (12.2%)		Lööve, alopeetsia		Multiformne erüteem, epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, pruritus, nõgestõbi
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Ejakulatsiooni/ orgasmihäired (meestel), anorgasmia,	Orgasmi-häired (naistel), kusepeetus	Kuse-pidamatus	

		erektsiooni-häired (impotentsus), urineerimis-häired (enamasti katkendlik), menstruatsiooni häired veritsemise suurenemise või veritsemise ebaregulaarse-maks muutumisega (nt menorraagia, metrorraagia), pollakisuuria			
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid		Asteenia (väsimus), külmavärinad	Angiödeem, valgus-tundlikkus-reaktsioon		Anafülaksia

*Kliiniliste uuringute koondandmete kohaselt esines peavalu 30,3%-l venlafaksiini kasutajatest ja 31,3%-l platseebo kasutajatest.
**Venlafaksiini ravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).
***Vt lõik 4.4.

Ravi katkestamisel venlafaksiiniga (eriti järsul katkestamisel) tekivad sageli ärajätusümptomid. Kõige sagedamini esinenud nähud on pearinglus, sensoorsed häired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja intensiivsed unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, vertiigo, peavalu ja gripisündroom. Need sümptomid on üldjuhul kerged või mõõdukad ja mööduvad iseenesest; mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised ja/või püsida pikemat aega. Seepärast on soovitatav katkestada ravi venlafaksiiniga, kui seda enam ei vajata, järk-järgult, annuse järk-järgulise vähendamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pediaatrilised patsiendid
Lastel ja noorukitel (6- kuni 17-aastased) oli venlafaksiini kõrvaltoimete profiil (platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes) üldiselt samasugune kui täiskasvanutel. Nagu täiskasvanutelgi, täheldati söögiisu vähenemist, kehakaalu langust, vererõhu tõusu ja seerumi kolesteroolitaseme tõusu (vt lõik 4.4).

Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes täheldati kõrvaltoimena enesetapumõtteid. Sagenesid ka vaenulikkuse ning, eriti depressiooni korral, ka enesevigastuste juhud.
Pediaatrilistel patsientidel täheldati eelkõige järgmisi kõrvaltoimeid: kõhuvalu, agiteeritus, düspepsia, ekhümoos, epistaksis ja müalgia.

4.9 Üleannustamine

Turuletulekujärgselt esines venlafaksiini üleannustamist kombinatsioonis alkoholi ja/või teiste ravimitega. Kõige sagedamad üleannustamisnähud on tahhükardia, muutused teadvuse tasemes (somnolentsusest koomani), müdriaas, krambid ja oksendamine. Muude nähtude hulka kuuluvad muutused elektrokardiogrammis (EKG-s) (QT-intervalli pikenemine, His'i kimbu blokaad, QRS-kompleksi pikenemine), ventrikulaarne tahhükardia, bradükardiat, hüpotensioon, vertiigo ja surm.

Avaldatud retrospektiivsetes uuringutes märgitakse, et venlafaksiini üleannustamise surmaga lõppemise oht võib olla suurem kui SSRI-tüüpi antidepressantide puhul, kuid väiksem kui tritsükliliste antidepressantide puhul. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et venlafaksiiniga ravitavatel

patsientidel on enesetapu ohutegureid rohkem kui SSRI-ga ravitavatel patsientidel. Ei ole teada, mil määral surmaga lõppemise ohu täheldatud suurenemine võib olla põhjustatud venlafaksiini toksilisusest üleannustamise korral ning mitte niivõrd venlafaksiiniga ravitavate patsientide teatavatest iseärasustest. Üleannustamisohu vähendamiseks tuleb venlafaksiini ordineerida võimalikult väikestes patsiendi head ravi tagavates kogustes.

Soovituslik ravi.
Soovitatav on rakendada üldisi toetava ja sümptomaatilise ravi meetmeid; tuleb jälgida südame rütmi ja elutähtsaid parameetreid. Aspireerimisohu korral ei ole oksendamise esilekutsumine soovitatav. Vahetult pärast ravimi manustamist või sümptomitega patsientidel võib teha maoloputust, võib manustada ka aktiveeritud sütt, mis piirab toimeaine imendumist. Teadaolevalt ei anna diureesi forsseerimine, dialüüs, hemoperfusioon ega verevahetus soodsat efekti. Venlafaksiini spetsiaalseid antidoote ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antidepressandid,
ATC-kood: N06AX16.

Venlafaksiini antidepressiivse toime mehhanism inimestel arvatakse olevat seotud neurotransmitterite aktiivsuse suurendamisega kesknärvisüsteemis. Prekliinilised uuringud on näidanud, et venlafaksiin ja tema peamine metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin (ODV) on tugevad serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid. Venlafaksiin inhibeerib nõrgalt ka dopamiini tagasihaaret. Venlafaksiin ja selle aktiivne metaboliit vähendavad beeta-adrenergilist reaktsiooni pärast nii ühekordse annuse manustamist kui ka korduvat manustamist. Venlafaksiin ja ODV on oma toimelt neurotransmitterite tagasihaardele ja retseptoritega seondumisele väga sarnased.

Venlafaksiinil puudub *in vitro* praktiliselt igasugune afiinsus roti aju koliinergiliste, H_1-histamiinergiliste või α_1-adrenergiliste retseptorite suhtes. Nende retseptorite farmakoloogilist aktiivsust võib aga seostada erinevate kõrvaltoimetega, mis esinevad teiste antidepressantide puhul, nt antikolinergilised, sedatiivsed ja kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed.

Venlafaksiinil ei ole monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibeerivat toimet.

In vitro uuringud näitasid, et venlafaksiinil praktiliselt puudub afiinsus opiaatide või bensodiasepiini suhtes tundlike retseptorite suhtes.

Depressioon
Venlafaksiini toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide efektiivsust depressiooni ravis tõestati viie randomiseeritud topeltpimeda lühiajalise 4...6-nädalase platseebokontrollitud uuringuga, milles kasutati annuseid kuni 375 mg ööpäevas. Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide efektiivsus depressiivsete episoodide raviks määrati kindlaks kahes lühiajalises platseebokontrollitud uuringus kestusega 8 kuni 12 nädalat, milles kasutati annuseid 75...225 mg ööpäevas.

Ühes pikemaajalises uuringus randomiseeriti täiskasvanud ambulatoorsed patsiendid, kellel oli tekkinud ravivastus 8-nädalases avatud uuringus venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega (75, 150 või 225 mg), sama venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide annusega jätkavasse või platseebo rühma kuni 26 nädalaks, mille jooksul jälgiti retsidiivide teket.

Teises pikemaajalises uuringus määrati kindlaks venlafaksiini efektiivsus korduvate depressiivsete episoodide ennetamisel 12 kuu jooksul platseebokontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus korduvate depressiivsete episoodidega ambulatoorsetel täiskasvanud patsientidel, kellel oli tekkinud

viimase depressiooniepisoodi puhul ravivastus venlafaksiini suhtes (100...200 mg ööpäevas või kaks korda ööpäevas).

Generaliseerunud ärevushäire
Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust generaliseerunud ärevushäire ravis määrati kindlaks kahes 8-nädalases platseebokontrollitud püsiva annusega (75...225 mg ööpäevas) uuringus, ühes 6-kuulises platseebokontrollitud püsiva annusega (75...225 mg ööpäevas) uuringus ja ühes 6-kuulises platseebokontrollitud paindliku annusega (37,5, 75 ja 150 mg ööpäevas) uuringus täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega.

Kuigi tõestati ka annuse 37,5 mg ööpäevas paremust platseeboga võrreldes, ei olnud selle annuse efektiivsus sama järjekindel kui suurematel annustel.

Sotsiaalärevushäire
Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust sotsiaalärevushäire ravis määrati kindlaks neljas topeltpimedas paralleelrühmaga 12-nädalases mitmekeskuselises platseebokontrollitud paindlike annustega uuringus ja ühes topeltpimedas paralleelrühmaga 6-kuulises platseebokontrollitud püsiva/paindliku annusega uuringus täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega. Patsientidele manustati annuseid vahemikus 75...225 mg ööpäevas.
Puudusid tõendid selle kohta, et rühmas annusega 150...225 mg ööpäevas oleks olnud ravimi efektiivsus 6-kuulise uuringu jooksul suurem kui annust 75 mg ööpäevas kasutanud rühmas.

Paanikahäire
Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust paanikahäire raviks määrati kindlaks kahes topeltpimedas 12-nädalases mitmekeskuselises platseebo-kontrollitud uuringus paanikahäirega täiskasvanud patsientidega koos agorafoobiaga või ilma. Algannusena kasutati paanikahäire uuringutes 7 päeva vältel annust 37,5 mg ööpäevas. Seejärel said patsiendid ühes uuringus püsivaid annuseid 75 või 150 mg ööpäevas ja teises uuringus 75 või 225 mg ööpäevas.

Efektiivsust määrati kindlaks ka ühes pikaajalises topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelrühmaga uuringus ravimi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse ja haiguse tagasituleku ennetamise kohta täiskasvanud ambulatoorsetel patsientidel, kellel oli tekkinud avatud uuringus ravivastus. Patsiendid jätkasid sama venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi annuse kasutamist, mida nad olid kasutanud avatud faasi lõpul (75, 150 või 225 mg).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Venlafaksiin metaboliseerub ulatuslikult, eelkõige aktiivseks metaboliidiks O-desmetüülvenlafaksiiniks.
Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini keskmised poolväärtusajad vereplasmas ± standardhälve on vastavalt 5±2 ja 11±2 tundi. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini stabiilsed kontsentratsioonid saavutatakse 3 päeva jooksul alates suukaudse mitme annusega ravi alustamisest. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini kineetika on annusevahemikus 75 mg kuni 450 mg ööpäevas lineaarne.

Imendumine
Ühekordsel manustamisel imendub vähemalt 92% suukaudsest toimeainet kiiresti vabastava venlafaksiini annusest. Presüsteemse metabolismi tõttu on venlafaksiini absoluutne biosaadavus 40...45%. Pärast toimeainet kiiresti vabastava venlafaksiini manustamist saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid venlafaksiinil 2 ja ODV-l 3 tunni jooksul. Toimeainet prolongeeritult vabastavate venlafaksiini kapslite manustamisel on venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini plasmakontsentratsioonid maksimaalsed vastavalt 5,5 ja 9 tundi pärast manustamist. Kui venlafaksiini võrdseid päevaannuseid manustatakse kas toimeainet kiiresti vabastava tableti või toimeainet prolongeeritult vabastava kapsli kujul, saavutatakse toimeainet prolongeeritult vabastava kapsli puhul aeglasem, kuid sama ulatusega imendumine kui toimeainet kiiresti vabastava tableti puhul. Toit ei mõjuta venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini biosaadavust.

Jaotumine

Venlafaksiin ja O-desmetüülvenlafaksiin seonduvad terapeutilistes annustes inimese plasmavalkudega minimaalselt (vastavalt 27% ja 30%). Venlafaksiini jaotusmaht stabiilses olekus pärast intravenoosset manustamist on 4,4±1,6 l/kg.

Metabolism
Venlafaksiin allub ulatuslikule esmase passaaži metabolismile maksas. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin biotransformeerub peamiselt CYP2D6 osalusel ning metaboolseks produktiks on peamiselt metaboliit ODV. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin metaboliseerub ka vähemtähtsaks ja vähemaktiivseks metaboliidiks *N*-desmetüülvenlafaksiiniks – seda reaktsiooni katalüüsib CYP3A3/4. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Venlafaksiin ei pärssinud isoensüüme CYP1A2, CYP2C9 ega CYP3A4.

Eliminatsioon
Venlafaksiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Ligikaudu 87% venlafaksiini annusest eritub uriiniga 48 tunni jooksul nii muutumatul kujul venlafaksiinina (5%), mittekonjugeeritud ODV-na (29%), konjugeeritud ODV-na (26%) ning teiste vähemoluliste inaktiivsete metaboliitidena (27%). Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini keskmised tasakaalukontsentratsiooni plasmakliirensid ± standardhälve on vastavalt 1,3±0,6 l/h/kg ja 0,4±0,2 l/h/kg.

Patsientide erirühmad

Vanus ja sugu
Patsiendi vanus ja sugu ei mõjuta oluliselt venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat.

CYP2D6 kiired/aeglased metaboliseerijad
Venlafaksiini plasmakontsentratsioonid on CYP2D6 aeglaste metaboliseerijate puhul kõrgemad kui kiirete metaboliseerijate puhul. Kuna venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiiniga üldine kokkupuude (kõveraalune pindala) on nii aeglaste kui ka kiirete metaboliseerijate puhul ühesugune, ei ole nende kahe rühma puhul vaja kasutada venlafaksiini erinevaid annustamisskeeme.

Maksakahjustusega patsiendid
Child-Pugh raskusastmega A (kerge maksakahjustus) ja Child-Pugh raskusastmega B (mõõdukas maksakahjustus) patsientidel pikenesid venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini poolväärtusajad, võrreldes tervete isikutega. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini suukaudne kliirens vähenes. Täheldati suuri individuaalseid erinevusi. Raske maksakahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega patsiendid
Dialüüsiga patsientidel pikenes venlafaksiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 180% võrra ja kliirens vähenes ligikaudu 57% võrra, võrreldes tervete isikutega, kuid O-desmetüülvenlafaksiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 142% võrra ja kliirens vähenes ligikaudu 56% võrra. Raske neerukahjustusega patsientidel ja hemodialüüsi saavatel patsientidel on annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Venlafaksiini uuringud hiirtel ja rottidel ei näidanud kartsinogeense toime olemasolu. Venlafaksiin ei olnud väga erinevates *in vitro* ja *in vivo* uuringutes mutageenne.

Loomadega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes esines rottidel poegade kaalu langust, surnult sündide osakaalu suurenemist ning järglaskonna surevuse suurenemist 5 esimesel laktatsioonipäeval. Nende surmajuhtumite põhjus ei ole teada. Neid toimeid täheldati annusega 30 mg/kg ööpäevas, mis on 4 korda suurem inimese päevaannusest 375 mg venlafaksiini (mg/kg alusel). Nende leidude suhtes toimeta annus oli inimese annusest 1,3 korda suurem. Võimalik oht inimesele ei ole teada.

Uuringus, milles manustati O-desmetüülvenlafaksiini nii isastele kui ka emastele rottidele, täheldati viljakuse vähenemist. Need annused ületasid ligikaudu 1...2-kordselt inimestele manustatavat venlafaksiini annust 375 mg ööpäevas. Selle leiu asjakohasus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:
- suhkrusfäärid (sahharoos ja maisitärklis),
- hüdroksüpropüültselluloos (E463),
- povidoon K-30 (E1201),
- etüültselluloos,
- dibutüülsebakaat,
- talk (E553B).

Kapsli kest:
- želatiin,
- punane raudoksiid (E172),
- titaandioksiid (E171),
- kollane raudoksiid (E172) - ainult 75 mg ja 150 mg kapslite koostises.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendis (alumiinium/PVC/PVDC-fooliumist) ja karbis: 7 (ainult 37,5 mg kapslid), 10, 14, 20, 28, 30, 60, 50, 98 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.
HDPE purgis: 50, 100 või 250 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ALVENTA 37,5 mg: 543407
ALVENTA 75 mg: 543507
ALVENTA 150 mg: 543307

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

ALVENTA 37,5 mg: 20.04.2007/30.03.2012
ALVENTA 75 mg: 20.04.2007/30.03.2012
ALVENTA 150 mg: 20.04.2007/30.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2012