

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venlafaxin Medochemie XR 37,5 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Venlafaxin Medochemie XR 75 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Venlafaxin Medochemie XR 150 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Venlafaxin Medochemie XR 37,5 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi, mis vastab 37,5 mg venlafaksiinile.

Abiained:

Sahharoos, maksimaalselt 46,35 mg
Ponceau 4R punane (E124) 0,0267 mg

Venlafaxin Medochemie XR 75 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi, mis vastab 75 mg venlafaksiinile.

Abiained:

Sahharoos, maksimaalselt 92,69 mg
Päikeseloojangukollane FCF (E110) 0,0006 mg

Venlafaxin Medochemie XR 150 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi, mis vastab 150 mg venlafaksiinile.

Abiained:

Sahharoos, maksimaalselt 185,38 mg
Päikeseloojangukollane FCF (E110) 0,0008 mg

INN : *Venlafaxinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel.

Venlafaxin Medochemie XR 37,5 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:
Valged kuni kollakasvalged graanulid kapslis, mille ülemine pool on oranž ja alumine pool pool-läbipaistev.

Venlafaxin Medochemie XR 75 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:
Valged kuni kollakasvalged graanulid kapslis, mille ülemine pool on kollane ja alumine pool pool-läbipaistev.

Venlafaxin Medochemie XR 150 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:
Valged kuni kollakasvalged graanulid kapslis, mille ülemine pool on ookerkollane ja alumine pool pool-läbipaistev.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

Depressiooni retsidiivide profülaktika.
Generaliseerunud ärevushäire.
Sotsiaalärevushäire.
Paanikahäire, agorafobiaga või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Depressioon

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi soovituslik algannus 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 algele 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 algele 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

Soovitav 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 soovitatav 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 soovitatav 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 prolungeeritult vabastavaid kapsleid on soovitatav manustada koos toiduga iga päev ligikaudu samal ajal. Kapslid tuleb koos vedelikuga tervelt alla neelata ning neid ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.

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

Venlafaksiini prolungeeritult vabastavad kapslid sisaldavad sferoide, mis vabastavad toimeainet aeglaselt seedetrakti. Nende sferoidide lahustumatu osa elimineeritakse ning võib olla nähtav väljaheites.

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 Hoiatused 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 ilmnedagi esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedagi. 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, eriti kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja pärast annuse muutmist. 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 kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Preparaati Venlafaxin Medochemie XR ei tohi kasutada alla 18-aasta vanuste laste ja noorukite raviks. Kliinilistes uuringutes antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel täheldati sagedamini kui platseeboga ravitud patsientidel enesetapuga seotud käitumist (enesetapukatseid ja -mõtteid) ja vaenulikkust (valdavalt agressiivsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui hoolimata sellest otsustatakse kliinilise vajaduse tõttu patsienti ravida, tuleb patsienti hoolikalt jälgida enesetapuga seotud sümptomite suhtes. Peale selle puuduvad pikaajalised andmed ravimi ohutuse kohta laste ja noorukite kasvule, küpsemisele ja kognitiiv-käitumuslikule arengule.

Serotoniini sündroom

Nagu teiste serotoninergiliste ainete puhul, võib ka venlafaksiini kasutamise ajal kujuneda potentsiaalselt eluohtlik serotoniini sündroom või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) laadne reaktsioon, eriti kooskasutamisel teiste serotoninergiliste ravimite (sealhulgas SSRI-d, SNRI-d ja triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavate ainete (näiteks MAO inhibiitorid), 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). Serotoniinisündroom oma kõige raskemal kujul võib sarnaneda MNS-iga, mis hõlmab hüpertermiat, lihasrigiidsust, autonoomset ebastabiilsust eluliste näitajate kiire fluktureerumise 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.

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 kiireneeda, 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 liignõrhistuse sündroom (SIADH). Seda on esinenud kõige sagedamini hüповoleemiaga 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 suureneeda 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. Ärajätusümptomite tekkimise oht võib sõltuda mitmest tegurist, sealhulgas ravi kestusest ja annusest ning annuse vähendamise määra. Kõige sagedamad kõrvaltoimed on olnud pearinglus, sensoorsed häired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja intensiivsed 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. Need tekivad tavaliselt ravi katkestamise esimestel päevadel, kuid neid sümptomeid on väga harva esinenud ka patsientidel, kellel on kogemata annus vahele jäänud. Need sümptomid kaovad üldjuhul iseenesest, tavaliselt 2 nädala jooksul, kuigi mõnel inimesel võivad need kesta ka kauem (2...3 kuud või rohkem). Seepärast 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 distressi tekitav rahutus ja liikumisvajadus, millega sageli kaasneb võimetus rahulikult istuda või seista. See tekib kõige tõenäolisemalt ravi esimestel nädalatel. Nende sümptomite tekkimisel võib patsiendi 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.

Venlafaxin Medochemie XR 37,5 mg:

Kapsli kesta koostises olev abiaine ponceau 4 R punane (E124) võib tekitada allergilisi reaktsioone. Kuna kapslid sisaldavad sahharoosi, ei tohi patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku fruktoositalumatust, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkust, seda ravimit võtta.

Venlafaxin Medochemie XR 75 mg:

Kapsli kesta koostises olev abiaine päikeseloojangu kollane FCF (E110) võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Kuna kapslid sisaldavad sahharoosi, ei tohi patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku fruktoositalumatust, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkust, seda ravimit võtta.

Venlafaxin Medochemie XR 150 mg:

Kapsli kesta koostises olev abiaine päikeseloojangu kollane FCF (E110) võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Kuna kapslid sisaldavad sahharoosi, ei tohi patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku fruktoositalumatust, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkust, seda ravimit võtta.

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, diafoores, iiveldus, oksendamine, õhetus, pearinglus ja hüpertermia koos maliigset neuroleptilist sündroomi meenutavate nähtudega, krampid 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 (nt monoamiinoksüdaasi inhibiitorid), või serotoniini prekursoritega (nt 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 ainete kaasnevat riski ei ole süstemaatiliselt hinnatud. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik venlafaksiini kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemile toimet avaldavate ainete.

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 kasutamise CYP2D6 kiirete ja aeglase metabolismeerijate puhul suurenes pärast ketokonasooli manustamist venlafaksiini (CYP2D6 aeglase ja kiirete metabolismeerijate puhul vastavalt 70% ja 21%) ja O-desmetüülvenlafaksiini (CYP2D6 aeglase ja

kiirete metabolismeerijate puhul vastavalt 33% ja 23%) kõveraallane pindala (AUC). CYP3A4 inhibiitorite (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, ketokonasool, nefinaviir, ritonaviir, sakinaviir, 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 kõveraallane 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, kõveraallane 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 kõveraallust 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 kõveraalluse 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 kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Rasedatele võib manustada venlafaksiini vaid sel juhul, kui ravi eeldatav kasulikkus kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud.

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 vajasisid 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.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises järgus, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni tekkeriski vastsündinutel (PPHN). Kuigi uuringutes ei ole ilmnenu seost PPHN ja SNRI ravi vahel, ei saa seda võimalikku riski ka

venlafaksiini puhul välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

Imetamine

Venlafaksiin ja selle 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 otsustada, kas jätkata imetamist või see katkestada või jätkata ravi preparaadiga Venlafaxin Medochemie XR või see katkestada, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja preparaadiga Venlafaxin Medochemie XR ravimise kasulikkust 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ 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, trombotsütopeenias, vere düskraasiad (sh agranulotsütoos, aplastiline aneemia, neutropeenias ja pantsütopeenias)
Immuunsüsteemi häired					Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Seerumi kolesteroolitaseme tõus, kehakaalu langus	Kehakaalu tõus		Hüponatreemia, antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom, prolaktiinitaseme tõus
Närvisüsteemi häired	Peavalu (30,3%)*	Libiido langus, peeringlus, suurenenud lihaspinge (hüpertoonia), paresteesia, sedatsioon, treemor	Apaatia, müokloonus, koordinatsiooni ja tasakaaluhäired	Akatiisia/krambid	Maligne neuroleptiline sündroom, serotonergiline sündroom, deliirium, ekstrapüramidaalsed reaktsioonid (sh düstoonia ja düskineesia), hilisdüskineesia, vertiigo
Psühhiaatrilised häired		Ebatavalised unenäod, unetus, närvilisus, segasus, depersonalisatsioon	Hallutsinatsioonid, agiteeritus	Psühhomotoorne rahutus, maanilised reaktsioonid	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine**, Agressiivsus***
Silma kahjustused		Akommodatsioonihäired, müdriaas, nägemishäired			Suletud nurga glaukoom
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus		
Südame häired		Palpitatsioonid	Sünkoop, tahhükardia		QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia (sh torsade de pointes)
Vaskulaarsed		Hüpertensioon,	Posturaalne		Hüpotensioon

häired		Vasodilatatsioon (peamiselt kuumahood/ nahaõhetus)	hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Haigutamine			Pulmonaalne eosinofilia
Seedetrakti häired	Iiveldus (20,0%), suu-kuivus (10%)	Isutus (anoreksia), kõhukinnisus, oksendamine	Maitsetundlikkuse muutused, hammaste kiristamine, diarröa		Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired					Kõrvalekalded maksatalitluse analüüsides, hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistamine (sh öine higistamine) [12,2%]		Lööve, alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioonid angioödeem		Multiformne erüteem, epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, pruritus, nõgestõbi
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Urineerimishäired (enamasti katkendlik), pollakisuuria	Kusepeetus	Kusepidamatus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Ejakulatsiooni-/orgasmihäired (meestel), anorgasmia, erektsioonihäired (impotentsus), menstruatsioonihäired veritsemise suurenemise või veritsemise ebaregulaarsemaks muutumisega (nt menorraagia, metrorraagia)	Orgasmihäired (naistel)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia (väsimus), külmavärinad			

* 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 peeringlus, sensoorsed häired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja intensiivsed unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, 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 järkjärgulise 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

Turuletulekujärgsel perioodil esines venlafaksiini üleannustamist valdavalt koos alkoholiga ja/või koos teiste ravimitega. Kõige sagedamad üleannustamisnähud on tahhükardia, muutused teadvuse tasemes (ulatudes unisusest koomani), müdriaas, krampid ja oksendamine. Muude nähtude hulka kuuluvad muudatused EKG-s (nt QT-intervalli pikenemine, Hisi kimbu blokaad, QRS pikenemine), ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, 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. Varsti pärast allaneelamist või sümptomitega patsientidel võib olla näidustatud maoloputuse tegemine. Toimeaine imendumist võib piirata ka aktiivsöe manustamine. Forsseeritud diureesi, dialüüsi, hemoperfusiooni ja verevahetuse kasulikkus ei ole tõenäoline. Venlafaksiini spetsiaalseid antidoote ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: psühhoanaleptikumid, teised antidepressandid, ATC-kood: N06AX16

Venlafaksiini antidepressiivne toime inimesele arvatakse olevat seotud neurotransmitterite toime võimendamisega kesknärvisüsteemis. Prekliinilised uuringud on näidanud, et venlafaksiin ja selle põhiline metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin on serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid. Venlafaksiin on ka dopamiini tagasihaarde nõrk inhibiitor. Venlafaksiin ja selle aktiivne metaboliit vähendavad β -adrenergilist reaktsiooni pärast nii ühekordse annuse manustamist kui ka korduvat manustamist. Venlafaksiin ja O-desmetüülvenlafaksiin on üldise toime poolest neurotransmitterite tagasihaardele ja retseptoritega seondumisele väga sarnased.

Venlafaksiinil ei ole in vitro olulist afiinsust roti aju muskariini, kolinergiliste, H1-histaminergiliste ega α 1-adrenergiliste retseptorite suhtes. Farmakoloogilise toimega neile retseptoritele võivad kaasneda mitmesuguste teiste antidepressiivsete ravimitega seonduvad kõrvaltoimed, näiteks antikolinergilised, sedatiivsed ja südamel ja veresoonkonnal avalduvad kõrvaltoimed.

Venlafaksiinil puudub inhibeeriv toime monoamiinoksüdaasidele (MAO).

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 topeltpimedas lühiajalise 4- kuni 6-nädalase platseebokontrollitud uuringuga, milles kasutati annuseid kuni 375 mg ööpäevas. Venlafaksiini toimeainet prolungeeritult 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 prolungeeritult vabastavate ravimvormidega (75, 150 või 225 mg), sama venlafaksiini toimeainet prolungeeritult 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 prolungeeritult 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 prolungeeritult 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 prolungeeritult vabastavate kapslite efektiivsust paanikahäire raviks määrati kindlaks kahes topeltpimedas 12-nädalases mitmekeskuselises platseebokontrollitud uuringus paanikahäirega täiskasvanud patsientidega koos agorafobiaga 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 prolungeeritult 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 $\pm$ 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

Pärast toimeainet kiiresti vabastava venlafaksiini ühekordset suukaudset annust imendub vähemalt 92% venlafaksiinist. Presüsteemse metabolismi tõttu on absoluutne biosaadavus 40...45%.

Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini plasmakontsentratsioonid on maksimaalsed vastavalt 2 ja 3 tundi pärast toimeainet kiiresti vabastava venlafaksiini manustamist. 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 terapeutilistel kontsentratsioonidel inimese plasmavalkudega minimaalselt (vastavalt 27% ja 30%). Venlafaksiini jaotusmaht stabiilses olekus pärast intravenooset manustamist on $4,4\pm 1,6$ l/kg.

Metabolism

Venlafaksiini metabolism maksas on ulatuslik. In vitro ja in vivo uuringud näitavad, et venlafaksiin biotransformeerub CYP2D6 toimele oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks O-desmetüülvenlafaksiiniks. In vitro ja in vivo uuringud näitavad, et venlafaksiin biotransformeerub CYP3A4 toimele oma vähemtähtsaks ja vähemaktiivseks metaboliidiks N-desmetüülvenlafaksiiniks. In vitro ja in vivo uuringud näitavad, et venlafaksiin on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Venlafaksiin ei pärssinud isoensüüme CYP1A2, CYP2C9 ega CYP3A4.

Eliminatsioon

Venlafaksiin ja selle metaboliidid erituvad eelkõige neerude kaudu. Ligikaudu 87% venlafaksiini annusest väljub uriiniga 48 tunni jooksul kas muutumatul kujul venlafaksiinina (5%), konjugeerimata O-desmetüülvenlafaksiinina (29%), konjugeeritud O-desmetüülvenlafaksiinina (26%) või muude vähemtähtsate inaktiivsete metaboliitidena (27%). Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini keskmised tasakaalukontsentratsiooni plasmakliirensid $\pm$ standardhälve on vastavalt $1,3\pm 0,6$ l/h/kg ja $0,4\pm 0,2$ l/h/kg.

Erigrupid

Vanus ja sugu

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

CYP2D6 kiired/aeglased metaboliseerijad

Venlafaksiini plasmakontsentratsioonid on CYP2D6 aeglase metaboliseerijate puhul kõrgemad kui kiirete metaboliseerijate puhul. Kuna venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiiniga üldine kokkupuude (köveraalne pindala) on nii aeglase 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 pikenesis 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 rottide ja hiirtega kartsinogeneesi ei näidanud. Venlafaksiin ei olnud väga erinevates *in vitro* ja *in vivo* uuringutes mutageenne.

Loomadega läbiviidud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes esines rottidel poegade kaalu langus, poegade surnult sündimise sagenemine ja poegade 5 esimesel laktatsioonipäeval suremise sagenemine. 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

Venlafaxin Medochemie XR 37,5 mg

Kapsli sisu:

Suhkrusfäärid (sisaldavad sahharoosi)

Etüülselluloos (E462)

Hüdroksüpropüülselluloos

Hüpromelloos (E464)

Talk (E553b)

Dibutüülsebakaat

Oleiinhape

Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Kapsli kest:

želatiin

naatriumlauryülsulfaat

värvained:

ponceau 4R punane (E124)

kinoliinkollane (E104)

titaandioksiid (E171).

Venlafaxin Medochemie XR 75 mg

Kapsli sisu:

Suhkrusfäärid (sisaldab sahharoosi)

Etüülselluloos (E462)

Hüdroksüpropüülselluloos

Hüpromelloos (E464)

Talk (E553b)

Dibutüülsebakaat

Oleiinhape

Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Kapsli kest:

želatiin

naatriumlaaurüülsulfaat

värvained:

päikeseloojangukollane FCF (E110)

kinoliinkollane (E104)

titaandioksiid (E171).

Venlafaxin Medochemie XR 150 mg

Kapsli sisu:

Suhkrusfäärid (sisaldab sahharoosi)

Etüütselluloos (E462)

Hüdroksüpropüütselluloos

Hüpromelloos (E464)

Talk (E553b)

Dibutüülsebakaat

Oleiinhape

Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Kapsli kest:

želatiin

naatriumlaaurüülsulfaat

värvained:

päikeseloojangukollane FCF (E110)

kinoliinkollane (E104)

patentsinine (E131)

titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20, 28, 30, 50, 98 või 100 kapslit PVC/alumiinium blistris.

50 või 100 kapslit HDPE keermekorgiga HDPE pudelis ja kotikese ränigeeliga (niiskuse imaja).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos St, po box 51409,

Limassol, CY3505,
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Venlafaxin Medochemie XR 37,5 mg: 540807
Venlafaxin Medochemie XR 75 mg: 540907
Venlafaxin Medochemie XR 150 mg: 541007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

09.03.2007/01.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2012