

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venlafaxin-ratiopharm 75 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 75 mg venlafaksiini (venlafaksiinvesinikkloriidina).

INN. *Venlafaxinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel.

Beežid, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid, mis sisaldavad kahte ümmargust kaksikkumerat tabletti.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.

Depressiooni retsidiivide profülaktika.

Generaliseerunud ärevushäire.

Sotsiaalärevushäire.

Paanikahäire, agorafobiaga või ilma.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### **Depressioon**

Venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi soovituslik algannus on 75 mg üks kord ööpäevas. Kui patsiendil ei teki algannusele 75 mg ööpäevas ravivastust, võib kasulikuks osutada 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 osutada 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**

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.

### Patsientide eripopulatsioonid

#### **Eakad**

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.

#### **Lapsed**

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.

### **Maksakahjustusega patsiendid**

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.

### **Neerukahjustusega patsiendid**

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.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult 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 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.

Venlafaksiini prolongeeritult 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 lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne ravi monoaminooksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) võimaliku serotoniinisündroomi tõttu, mille nähtudeks on agiteeritus, treemor ja hüpertermia. Venlafaxin-ratiopharm 75 mg'iga ei tohi alustada enne, kui ravi lõpetamisest MAOI inhibiitoriga on möödunud vähemalt 14 päeva.

Venlafaxin-ratiopharm 75 mg'i ravi tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist mistahes MAOI inhibiitoriga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### **Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniliselt väljendunud haiguse süvenemine**

Depressioon on seotud suitsiidimõtetega, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni 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 suurened. 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 platseebo-kontrollitud 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 kohe arsti poole.

### **Lapsed**

Venlafaksiini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimiseks. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseeborühmaga võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastandavat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke suhtes hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiiv-käitumuslikule arengule.

### **Serotoniinisündroom**

Nagu teistegi serotoninergiliste ainete kasutamisel, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida potentsiaalselt eluohtlik serotoniinisündroom või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) sarnane reaktsioon, eriti juhul kui samaaegselt kasutatakse teisi serotoninergilisi aineid (kaasa arvatud SSRI-d, SNRI-d ja triptaanid), serotoniini metabolismi häirivaid aineid, näiteks MAO-inhibiitoreid (nt metüleensinine) või antipsühhootikume või teisi dopamiini antagonistide (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisündroomi 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, oksendamise, diarröa).

Serotoniinisündroom oma kõige raskemal kujul võib sarnaneda MNS-iga, mis hõlmab hüpertermiat, lihasrigiidsust, autonoomset ebastabiilsust koos võimaliku eluliste näitajate kiire fluktuatsiooniga ja vaimse seisundi muutustega.

Kui venlafaksiini kasutamine koos teiste toimeainetega, mis mõjutavad serotoniini ja/või dopamiini neurotransmissioonisüsteemi, on kliiniliselt vajalik, siis on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi alguses ja annuse suurendamiste korral. Venlafaksiini ei ole soovitatav kasutada koos serotoniini prekursoritega (nt trüptofaani asendajad).

### **Suletudnurga glaukoom**

Venlafaksiini kasutamisel võib tekkida müdriaas. Kõrgenenud silma siserõhuga või ägeda suletud nurga 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 südamegevuse kiirenemine kahjustada.

### **Südamehaigus ja arütmia tekke oht**

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**

Krambid esinevad väga harva. Nagu kõiki teisi antidepressante, tuleb ka seda annustada ettevaatusega, samaaegselt patsienti rangelt ja regulaarselt jälgides, patsientidele, kellel on esinenud epilepsiat ja/või orgaanilisi ajukahjustusi. Krampide tekkimisel tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

### **Hüponatreemia**

Venlafaksiini kasutamisel võib tekkida hüponatreemia ja/või antidiureetilise hormooni liignõrjustuse 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.

### **Tavapäratu 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 kolesteroolitas**

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.

### **Suhkurtõbi**

Diabeedihaigetel võib ravi selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitoriga (SSRI) või venlafaksiiniga muuta vere glükeemilist kontrolli. Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuse korrigeerimine.

### **Ravimi koostoimed laborianalüüsidega**

Venlafaksiini kasutataval patsientidel on teatatud valepositiivsetest uriini immuunanalüüsi sõeltestidest fentsükliidiini (PCP) ja amfetamiini suhtes. Selle põhjuseks on sõeltestide vähene spetsiifilisus. Valepositiivseid testitulemusi võib oodata mitme päeva jooksul pärast venlafaksiinravi lõpetamist. Kinnitavad testid, nt gaaskromatograafia/massispektromeetria, eristavad venlafaksiini PCP-st ja amfetamiinist.

## **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, oksendamise, õhetus, pearinglus ja hüpertermia koos maliigset neuroleptilist sündroomi meenutavate nähtudega, krampid ja surm.

### **Serotoniinisündroom**

Nagu teistegi serotoninergiliste ainete puhul, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund - serotoniinisündroom, 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 nagu metüleensinine), 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 aeglase metabolismeeringute puhul suurenes pärast ketokonasooli manustamist venlafaksiini (CYP2D6 aeglase ja kiirete metabolismeeringute puhul vastavalt 70% ja 21%) ja O-desmetüülvenlafaksiini (CYP2D6 aeglase ja kiirete metabolismeeringute puhul vastavalt 33% ja 23%) kõveraalne pindala (AUC). CYP3A4 inhibiitorite (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonool, vorikonool, posakonool, ketokonool, nelfinaviir, ritonaviir, sakniviir, 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 ööpäevas suurenes 2-OH-desipramiini kõveraalne 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  $\alpha$ -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

Ei ole piisavaid andmeid venlafaksiini kasutamise kohta rasedatel.

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 vajasis sondi kaudu toitmist, hingamisfunktsiooni toetust või pikaajalist haiglaravi. Sellised tüsistused võivad tekkida kohe pärast sünnitust.

Epidemioloogiliste andmete väitel SSRI-de kasutamine raseduse, eriti lõppjärgus raseduse ajal võib suurendada riski vastsündinutel püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) tekkimiseks. Kuigi uuringute tulemused ei näita seost PPHN tekkeks SNRI ravi tagajärjel, ei saa venlafaksiini toimet mehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibitsioon) arvesse võttes seda potentsiaalset võimalust ravi ajal kõrvale jätta.

Kui ema on kasutanud raseduse lõpus SSRI/SNRI, võib vastsündinutel täheldada järgmisi sümptomeid: ärrituvus, treemor, hüpotoonia, pikaajalised nutuhood ja raskused imemise või uinumisega.

Need sümptomid võivad tuleneda kas serotonergilisest 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 otsustada, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada venlafaksiini manustamine. 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.

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 $<1/1000$ )
Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired					Trombotsütopeenia, verehäired (sh agranulotsütoos, aplastiline aneemia, neutropeenia, pantsütopeenia)
Immuunsüsteemi häired					Anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired					Antidiureetilise hormooni liigsekretsiooni sündroom (SIADH)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine			Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund, depersonalisatsioon, anorgasmia, libiido langus, närvilisus, unetus, ebatavalised unenäod	Hallutsinatsioonid, derealisatsioon, agiteeritus, orgasmi kõrvalekalded (naistel), apaatia, hüpomania, bruksism	Mania	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine*, deliirium, agressiivsus**
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu***	Somnolentsus, treemor, paresteesia, hüpertoonus	Akatiisia/ psühho-motoorne rahutus, sünkkoop, müokloonus, koordinatsiooni- ja tasakaalu-häired, düsgeusia	Krambid	Maligne neuroleptiline sündroom (MNS), serotonergiline sündroom, ekstrapüramidaalne häire, sh düstoonia ja düskineesia, tardiivdüskineesia

Silma kahjustused		Nägemishäired, sh hägune nägemine, müdriaas, akommodatsioonihäired			Suletudnurga glaukoom
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus			Vertiigo
Südame häired		Palpitatsioonid	Tahhükardia		Ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia (sh <i>Torsade de Pointes</i> )
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, vasodilatatsioon (enamasti nahaõhetus)	Ortostaatiline hüpotensioon		Hüpotensioon, veritsus (limaskestade veritsus)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Haigutamine	Düspnoe		Pulmonaalne eosinofiilia
Seedetrakti häired	Iiveldus, suukuivus	Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus	Seedetrakti verejooks		Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired					Hepatiit, kõrvalekalded maksa funktsionaalsetes analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Liigne higistamine (sh õine higistamine)		Angioödeem, valgus-ülitundlikkusreaktsioon, ekhümoos, lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, toksiline epidermise nekrolüüs, kihelus, urtikaaria
Lihis-skeleti ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria (enamasti katkendlik urineerimine), pollakisuuria	Kusepeetus	Kusepidamatus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menstruaaltsükli häired, millega kaasnevad suurenenud veritsemine või ebaregulaarne veritsus (nt menorraagia, metrorraagia), ejakulatsioonihäire, erektsioonihäire			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus, külmavärinad			
Uuringud		Kolesteroolitaseme tõus	Kehakaalu suurenemine,		QT-intervalli pikenemine EKG-l,

		veres	kehakaalu vähenemine		veritsusaja pikenemine, vere prolaktiini-sisalduse suurenemine
--	--	-------	----------------------	--	--

\* Venlafaksiini ravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

\*\* Vt lõik 4.4.

\*\*\* Kliiniliste uuringute koondandmete kohaselt oli peavalu esinumus venlafaksiini ja platseebo kasutajatel sarnane.

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, vertiigo, peavalu ja gripisündroom. Need sümptomid on üldjuhul kerged või mööduvad 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, järkjärgult, annuse järkjärgulise vähendamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Lapsed

Lastel ja noorukitel (6- kuni 17-aastased) oli venlafaksiini kõrvaltoimete profiil (platseebo-kontrollitud 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.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Turuletulekujärgsel perioodil esines venlafaksiini üleannustamist valdavalt koos alkoholiga ja/või koos teiste ravimitega. Kõige sagedamad üleannustamishäired 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 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 ordneerida 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 aktiivsõe 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 rühm: 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  $\beta$ -adrenergilist reaktsiooni pärast nii ühekordse annuse manustamist kui ka korduvat manustamist. Venlafaksiin ja O-desmetüülvenlafaksiin on üldise toime poolest neurotransmitterite tagasihaardele ja retseptoritega seandumisele väga sarnased.

Venlafaksiinil ei ole *in vitro* olulist afiinsust roti aju muskariini, kolinergiliste, H1-histaminergiliste ega  $\alpha$ 1-adrenergiliste retseptorite suhtes. Farmakoloogilise toimega neile retseptoritele võivad kaasnedä 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 topeltpimedä 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 platsebo-kontrollitud 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 platsebo rühma kuni 26 nädalaks, mille jooksul jälgiti retsidiivide teket.

Teises pikemaajalises uuringus määrati kindlaks venlafaksiini efektiivsus korduvate depressiivsete episoodide ennetamisel 12 kuu jooksul platsebo-kontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus korduvate depressiivsete episoodidega ambulaatorsetel täiskasvanud patsientidel, kellel oli tekkinud viimase depressiooniepisoodi puhul ravivastus venlafaksiini suhtes (100...200 mg ööpäevas, kaks korda ööpäevas).

#### Generaliseerunud ärevushäire

Venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastavate kapslite efektiivsust generaliseerunud ärevushäire ravis määrati kindlaks kahes 8-nädalases platseeboga-kontrollitud fikseeritud annusega (75...225 mg ööpäevas) uuringus, ühes 6-kuulises platsebo-kontrollitud püsiva annusega (75...225 mg ööpäevas) uuringus ja ühes 6-kuulises platsebo-kontrollitud paindliku annusega (37,5, 75 ja 150 mg ööpäevas) uuringus täiskasvanud ambulaatorsete 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 platseebo-kontrollitud 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 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 platseebo-kontrollitud 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

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±1,6 l/kg.

### Metabolism

Venlafaksiini metabolism maksas on ulatuslik. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin biotransformeerub CYP2D6 toimel oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks O-desmetüülvenlafaksiiniks.

*In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin biotransformeerub CYP3A4 toimel 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.

### Eritumine

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.

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Neerukahjustus*

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 reproduktsioonitoksilisuse 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 toimetu 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

Hüpromelloos

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer tüüp B

Butüülmetakrülaadi kopolümeer  
Naatriumlauriülsulfaat  
Magneesiumsteraat

#### Kapsli kest

Titaandioksiid (E 171)  
Punane raudoksiid (E 172)  
Želatiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

#### PVC/PE/PVDC/Al või PVC/PVDC/Al blister

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### HDPE pudel

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### PVC/PE/PVDC/Al või PVC/PVDC/Al blister

Pakendis 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

HDPE pudelid (PP sulguriga), mis sisaldavad 250 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Str. 3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

596008

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** novembris 2013