

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venlagamma 75 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid  
Venlagamma 150 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Venlagamma 75 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 75 mg venlafaksiini (vesinikkloriidina).

*Venlagamma 150 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 150 mg venlafaksiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: päikeseloojangukollane (E110) 0,405 mg

INN. *Venlafaxinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

*Venlagamma 75 mg:*

Želatiinist kõvakapsel (suurus 1), millel on virsikuvärvi läbipaistmatu kapslikeha ja kapslikaas, millele on punase värviga trükitud jäme ja sõrendatud kiirjas ringikujuline triip.

Sisaldab:

6 valget kuni valkjat ümmargust kaksikkumerat õhukese polümeerikattega tabletti (mini)

*Venlagamma 150 mg:*

Želatiinist kõvakapsel (suurus 0), millel on tumeoranži värvi kapslikeha ja tumeoranži värvi läbipaistmatu kapslikaas, millele on valge värviga trükitud jäme ja sõrendatud kiirjas ringikujuline triip.

Sisaldab:

12 valget kuni valkjat ümmargust kaksikkumerat õhukese polümeerikattega tabletti (mini)

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.

Depressiooni retsidiivide profülaktika.

Generaliseerunud ärevushäire.

Sotsiaalärevushäire.

Paanikahäire, agorafobiaga või ilma.

Venlafaksiin on näidustatud täiskasvanutele.

#### 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 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 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 ööpäevase annuse 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 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 toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid sisaldavad sferoide, millest toimeaine vabaneb aeglaselt seedetrakti. Sferoidide lahustumatu osa eritub organismist ning jääke võib näha väljaheites.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1. loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

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

#### Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Venlafaksiini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravis. Kliinilistes uuringutes on antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel esinenud platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliinilise seisundi tõttu on siiski otsustatud ravi määrata, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite ilmnemise osas hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusalaselt teavet ravimi kasutamise pikaajalisest mõjust laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

#### Serotoniini sündroom

Nagu teistegi serotonergiliste ainete kasutamisel, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida potentsiaalselt eluohtlik serotoniini sündroom või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) laadseid reaktsioone, seda eeskätt juhul kui samaaegselt kasutatakse teisi serotonergilisi aineid (sh SSRI, SNRI ja triptaanid), serotoniini ainevahetust pärssivaid aineid, nagu MAO inhibiitorid (nt metüleensinine) või antipsühhootikume või teisi dopamiini antagonistide (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 seedetraktisümptomid (nt iiveldus, oksendamise, diarröa).

Serotoniini sündroomi raskeim vorm on sarnane MNS-ile, mille sümptomiteks on hüpertermia, lihasrigiidsus, autonoomne ebastabiilsus koos võimaliku eluliste näitajate kiire fluktuatsiooniga ning vaimse seisundi muutus.

Kui on kliiniliselt põhjendatud venlafaksiini kasutamine koos teiste ainete, mis mõjutavad serotonergilist ja/või dopaminergilist neurotransmitterite süsteemi, siis on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, seda eeskätt ravi alustamisel ja annuste suurendamisel.

Venlafaksiini ei ole soovitatav kasutada samaaegselt serotoniini prekursoritega (nt trüptofaani sisaldavad toidulisandid).

#### Suletudnurga glaukoom

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

#### Vererõhk

Venlafaksiiniga ravimisel on sageli esinenud annusega seotud vererõhu tõusu. Turuletulekujärgsel perioodil on mõnedel juhtudel esinenud kriitilisi vererõhu tõusu juhtumeid, mis on vajanud viivitamatut ravi. Enne ravi alustamist tuleks kõiki patsiente jälgida kõrge vererõhu osas ning olemasolev hüpertensioon tuleks kontrolli alla saada. Vererõhku tuleb kontrollida perioodiliselt,

pärast ravi alustamist ning doosi suurendamist. Ettevaatlik tuleb olla ravimi kasutamisel patsientidel, kelle tervislikku seisundit võib vererõhu tõus kahjustada (s.o. puuduliku südamefunktsiooniga patsiendid).

#### Südame löögisagedus

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

#### Südamehaigus ja arütmia 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

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 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.

#### Ebanormaalne veritsemine

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

#### Seerumi 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

Venlafaksiinravi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis kehakaalu vähendavate ainetega, sh fentermiiniga ei ole kindlaks tehtud. Venlafaksiini samaaegne kasutamine koos kehakaalu vähendavate ainetega ei ole soovitatav. Venlafaksiin ei ole näidustatud kehakaalu langetamiseks üksinda ega kombinatsioonis 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 agressiivsus. Seda on esinenud ravi algul, annuse muutmisel või ravi katkestamisel. Nagu kõikide antidepressantide puhul, tuleb venlafaksiini kasutamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud agressiivsus.

### 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.

### Diabeet

Diabeediga patsientidel võib ravi SSRI või venlafaksiiniga mõjutada glükeemilist kontrolli. Võimalik, et tuleb kohandada insuliini ja/või suukaudsete diabeediravimite annuseid.

### Venlagamma 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

See ravimpreparaat sisaldab päikeseloojangukollast (E110). Päikeseloojangukollane (E110) võib tekitada allergilisi reaktsioone.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

#### *Pöördumatu toimega mitteselektiivsed monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI)*

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

#### *Pöörduva toimega selektiivne MAO-A inhibiitor (moklobemiid)*

Serotoniini süندroomi tekkimise ohu tõttu ei ole venlafaksiini kasutamine koos pöörduva toimega selektiivse MAOI-ga, näiteks moklobemiidiga, soovitatav. Pärast ravi pöörduva monoamiini oksüdaasi 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 monoamiini oksüdaasi inhibiitoriga ja alustanud ravi venlafaksiiniga või hiljuti lõpetanud ravi venlafaksiiniga enne ravi alustamist monoamiini oksüdaasi 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.

#### Serotoniini sündroom

Nagu teistegi serotoninergiliste ainete puhul, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida serotoniini sündroom, 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 (sealhulgas monoamiini oksüdaasi inhibiitorid, nt 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 mootorsete võimete halvenemist etanooli mõjul. Kuid nagu kõikide närvisüsteemile toimet avaldavate ainete puhul, on patsientidel soovitatav hoiduda alkoholi tarvitamisest.

#### Teiste ravimite mõju venlafaksiinile

##### *Ketokonasool (CYP3A4 inhibiitor)*

Farmakokineetilises uuringus ketokonasooli kasutamisega CYP2D6 kiirete ja aeglaste metaboliseerijate puhul suurenes pärast ketokonasooli manustamist venlafaksiini (CYP2D6 aeglase ja kiirete metaboliseerijate puhul vastavalt 70% ja 21%) ja O-desmetüülvenlafaksiini (CYP2D6 aeglase ja kiirete metaboliseerijate puhul vastavalt 33% ja 23%) kõveraalne pindala (AUC). CYP3A4 inhibiitorite (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, ketokonasool, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, 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-desipramiini farmakokineetikat. Venlafaksiini manustamisel 75 mg kuni 150 mg päevas 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.

#### Ravimi koostoimed laboratoorsetes uuringutes

Venlafaksiini võtvatel patsientidel on teatatud valepositiivsetest vastustest fentsükliinide (PCP) ja amfetamiini immuunkriininguuringutele uriinis. Põhjuseks on skriiningtestide mittespetsiifilisus. Analüüsitulemused võivad olla valepositiivsed mitu päeva pärast venlafaksiinravi lõpetamist. Venlafaksiini eristamiseks PCP-st ja amfetamiinist saab kasutada kinnitavaid analüüse, nt kromatograafia/mass-spektromeetria meetodil.

## **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 vajasis 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 viitavad, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilisel perioodil, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) tekkeriski**



**vastsündinutel. Kuigi uuringute käigus ei ole tuvastatud seost PPHN-i ja SNRI-ravi vahel, ei saa sarnase toimemehhanismi tõttu (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine) välistada potentsiaalset riski Venlagamma kasutamisel.**

### Imetamine

Venlafaksiin ja selle aktiivne metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin erituvad rinnapiima. Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, kui rinnapiimatoidul imikutel esines nutmist, ärrituvust ja unerütmi häireid. Pärast imetamise katkestamist on teatatud ka sümptomitest, mis vastavad venlafaksiini ärajätunähtudele. Ohtu imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsustada, kas jätkata imetamist või see katkestada või jätkata ravi Venlagamma'ga või see katkestada, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja preparaadiga Venlagamma 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.

Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteem</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired					Trombotsütopeenia, verehäired, sh agranulotsütoos, aplastiline aneemia, neutropeenia, pantsütopeenia
Immuun-süsteemi häired					Anafülaktiline reaktsioon
Endokriin-süsteemi häired					Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine			Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund, depersonalisatsioon, anorgasmia, libiido langus, närvilisus, unetus, ebatavalised unenäod	Hallutsinatsioonid, derealisatsioon, agiteeritus, orgasmihäired (naistel), apaatia, hüpomania, bruksism	Mania	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine*, deliirium, agressiivsus**
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu***	Unisus, treemor, paresteesia,	Akatiisia/psühhomotoorne	Krambid	Maliigne neuroleptiline

		hüpertoonia	rahutus, minestus, müokloonus, koordineerimise häired, tasakaaluhäired, düsgeusia		sündroom (MNS), serotoniini sündroom, ekstrapüramidaalne häire (sh düstoonia ja düskineesia), tardiivne düskineesia
Silma kahjustused		Nägemise kahjustus (sh hägune nägemine), müdriaas, akommodatsiooni häired			Suletudnurga glaukoom
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus			Peapööritus
Südame häired		Palpitatsioonid	Tahhükardia		Ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia (sh <i>Torsade de Pointes</i> )
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, vasodilatatsioon (enamasti nahaõhetus)	Ortostaatiline hüpotensioon		Hüpotensioon, veritsused (limaskestast veritsused)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Haigutamine	Düspnoe		Eosinofiilia kopsudes
Seedetrakti häired	Iiveldus, suukuivus	Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus	Seedetrakti verejooks		Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired					Hepatiit, kõrvalekalde maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Hüperhidroos (sh öine higistamine)		Angioödeem, valgus-ülitundlikkusreaktsioon, ekhümoos, lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, toksiline epidermise nekrolüüs, kihelus, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria (enamasti urineerimisraskused), pollakisuuria	Kusepeetus	Kusepidamatus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menstruaaltsükli häired - suurenenud vereeritus või ebaregulaarne			

		vereeritus (nt menorraagia, metrorraagia), ejakulatsioonihäire, erektsioonihäire			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Jõuetus, väsimus, külmavärinad			
Uuringud		Vere kolesterooli-sisalduse suurenemine	Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine		QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, veritsusaja pikenemine, vere prolaktiinisisalduse suurenemine

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

\*\* Vt lõik 4.4.

\*\*\* Kliiniliste uuringute koondandmete kohaselt oli peavalu esinemus venlafaksiini ja platseebo kasutajate seas 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, peapööritus, peavalu ja gripisündroom. Need sümptomid on üldjuhul kerged või möödukad ja mööduvad iseenesest; mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised ja/või püsida pikemat aega. Seepärast on soovitatav katkestada ravi venlafaksiiniga, kui seda enam ei vajata, järk-järgult, annuse järk-järgulise vähendamise teel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Lapsed

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.

### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **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

Soovitatakse 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 rühm: teised antidepressandid

ATC-kood: N06AX16

Venlafaksiini antidepressiivne toime inimesele arvatakse olevat seotud neurotransmitterite toime võimendamise ja 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 beetaadrenergilist 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, H<sub>1</sub>-histaminergiliste ega alfa<sub>1</sub>-adrenergiliste retseptorite suhtes. Farmakoloogilise toimega neile retseptoritele võivad kaasned mitmesuguste teiste antidepressiivsete ravimitega seonduvad kõrvaltoimed, näiteks antikolinergilised, sedatiivsed ja südamel ja veresoonkonnal avalduvad kõrvaltoimed.

Venlafaksiinil puudub inhibeeriv toime monoamiini oksüdaasidele (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 ambulaatorsetel täiskasvanud patsientidel, kellel oli tekkinud viimase depressiooniepisoodi puhul ravivastus venlafaksiini suhtes (100...200 mg päevas, manustatuna kaks korda ööpäevas).

### Generaliseerunud ärevushäire

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

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

### Sotsiaalärevushäire

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

### Paanikahäire

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust paanikahäire raviks määrati kindlaks kahes topeltpimedas 12-nädalases mitmekeskuselises 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 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  $\pm$  standardhälve on vastavalt  $5\pm 2$  ja  $11\pm 2$  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 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 (kõveraallune 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 pikenesid venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini poolväärtusajad, võrreldes tervete isikutega. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini suukaudne kliirens vähenes. Tähteldati 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 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 tähteldati 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, tähteldati 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

#### *Venlagamma 75 mg:*

##### Kapsel sisaldab:

##### *Kapsli sisu:*

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon (K-90)

Talk

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

##### *Õhukese polümeerikattega tablettide kate:*

Etüülselluloos (7 CP)

Kopovidoon (s 630)

##### Kapsli keha/kapsli kaas:

Titaandioksiid (E171)

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Želatiin

##### Trükitint:

Šellak

Butanool

Propüleenglükool

Punane raudoksiid (E172)

#### *Venlagamma 150 mg:*

##### Kapsel sisaldab:

##### *Kapsli sisu:*

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon (K-90)

Talk

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

##### *Õhukese polümeerikattega tablettide kate:*

Etüülselluloos (7 CP)

Kopovidoon (s 630)

##### Kapsli keha/kapsli kaas:

Titaandioksiid (E171)

Briljantsinine (E133)

Alluurpunane (E129)

Päikeseloojangukollane (E110)

Želatiin

##### Trükitint:

Šellak

Butanool

Propüleenglükool

Naatriumhüdrosiid

Povidoon (K-16)

Titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

*Venlagamma 75 mg:*

PVC/Polüklorotrifluoroetüleen/alumiinium blisterpakendid 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastava kapsliga.

*Venlagamma 150 mg:*

PVC/Polüklorotrifluoroetüleen/alumiinium blisterpakendid 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastava kapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

75 mg: 603308

150 mg: 603408

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud septembris 2013**