

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venlafaxine Portfarma, 37,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid  
Venlafaxine Portfarma, 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid  
Venlafaxine Portfarma, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab venlafaksiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 37,5 mg, 75 mg või 150 mg venlafaksiinile.

INN: *Venlafaxinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

Venlafaxine Portfarma, 37,5 mg: valged läbipaistmatud kõvad želatiinkapslid (suurus 0), mis sisaldavad ühte ümmargust kaksikkumerat õhukese polümeerikattega tabletti.

Venlafaxine Portfarma ,75 mg: ihuvärvi läbipaistmatud kõvad želatiinkapslid (suurus 0), mis sisaldavad kahte ümmargust kaksikkumerat õhukese polümeerikattega tabletti.

Venlafaxine Portfarma, 150 mg: sarlakpunased läbipaistmatud kõvad želatiinkapslid (suurus 00), mis sisaldavad kolme ümmargust kaksikkumerat õhukese polümeerikattega tabletti.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.

Depressiooni retsidiivide profülaktika.

Sotsiaalärevushäire.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Depressioon

Soovitav algannus venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi kasutamisel on 75 mg manustatuna üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravivastus algse 75 mg annusega jääb ebapiisavaks, võib kasulikuks osutada annuse suurendamine maksimaalselt kuni 375 mg/päevas. Annuseid võib suurendada ligikaudu 2-nädalaste või pikemate intervallidega. Kui see on sümptomite raskuse tõttu kliiniliselt põhjendatud, võib annust suurenda ka lühemate ajavahemike järel, kuid mitte alla 4-päevaste intervallidega.

Annusest sõltuvate kõrvaltoimete tekkeohu tõttu tohib annuseid suurendada ainult pärast patsiendi seisundi hoolikat kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb säilitada väikseim efektiivne annus.

Patsientide ravi peab kestma piisava aja, tavaliselt mitu kuud või kauem. Iga patsiendi puhul tuleb ravi regulaarselt üle vaadata. Depressiooni kordumise ärahoidmiseks võib osutada vajalikuks ka pikemaajaline ravi. Enamusel juhtudel on profülaktikaks kasutatav annus sama, mida kasutatakse ägeda depressiooni ravis.

Antidepressantide kasutamist peab jätkama vähemalt kuue kuu jooksul pärast remissiooni.

#### Sotsiaalärevushäire

Soovitatav algannus venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi kasutamisel on 75 mg manustatuna üks kord ööpäevas. Puuduvad andmed, et annuste suurendamisel ravitoime paraneks.

Patsientidel, kellel adekvaatset ravivastust algannusega 75 mg/päevas ei saavutata, võib kaaluda annuse suurendamist maksimaalselt 225 mg/päevas. Annuseid tohib suurendada 2-nädalaste või suuremate intervallidega.

Annusest sõltuvate kõrvaltoimete tekke ohu tõttu tohib annuseid suurendada ainult pärast patsiendi seisundi hoolikat kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb säilitada väikseim efektiivne annus.

Ravi peab kestma piisava aja, tavaliselt mitmeid kuid või isegi kauem. Iga üksikpatsiendi ravi tuleb regulaarselt üle vaadata.

#### Kasutamine eakatel patsientidel

Venlafaksiini annuse spetsiaalset kohandamist ainuüksi patsiendi vanusest lähtudes ei peeta vajalikuks. Siiski on eakate ravimisel vajalik ettevaatus (nt neerufunktsiooni võimaliku häirumise tõttu, eaga kaasuvate muutuste tõttu mediaatorite tundlikkuses ja afiinsuses). Alati tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning patsiente annuse suurendamise vajadusel hoolikalt jälgida.

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

Venlafaksiini ei soovitata kasutada lastel ega noorukitel.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes depressiooniga lastel ja noorukitel ei ole õnnestunud efektiivsust näidata ning need ei toeta venlafaksiini kasutamist nendel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Venlafaksiini efektiivsust ja ohutust kasutamisel teistel näidustustel lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

#### Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleks üldiselt kaaluda annuse vähendamist 50% võrra. Samas võib kliirensi individidevahelise varieeruvuse tõttu olla soovitatav annuste individuaalne määramine.

Raske maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud hulgal andmeid. Soovitatav on olla ettevaatlik ning tuleks kaaluda annuse vähendamist rohkem kui 50% võrra. Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel tuleks kaaluda potentsiaalse kasu ja riski suhet.

#### Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Kuigi patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) on 30...70 ml/min, ei ole vajalik annuse kohandamine, on soovitatav ettevaatus. Hemodialüüsi vajavate patsientide ja raske neerukahjustusega patsientide (GFR < 30 ml/min) puhul tuleks annust vähendada 50% võrra. Kliirensi individidevahelise varieeruvuse tõttu võib nende patsientide jaoks olla soovitatav annuste individuaalne määramine.

#### Ärajätusümptomid venlafaksiini kasutamise lõpetamisel

Tuleb vältida ravikuuri järsku lõpetamist. Venlafaksiinravi lõpetamisel tuleb annust järk-järgult vähendada vähemalt ühe- kuni kahepäevase perioodi vältel, et vähendada ärajäturekaaktsioonide tekke

riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt tekivad talumatuse sümptomid, võib kaaluda ravi jätkamist viimati määratud annusega. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid aeglasemalt.

Suukaudne.

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

Venlafaksiini toimeainet vahetult vabastavate tablettidega ravi saavate patsientide puhul võib üle minna venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastavatele kapslitele, kasutades lähimat ekvivalentset ööpäevast annust. Näiteks võib venlafaksiini toimeainet vahetult vabastavate tablettide annuselt 37,5 mg kaks korda ööpäevas üle minna venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastavatele kapslitele annusega 75 mg üks kord ööpäevas. Vajalikuks võib osutada annuse individuaalne kohandamine.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne ravi koos pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega on vastunäidustatud serotoniini sündroomi tekke riski tõttu, mille sümptomiteks on näiteks agiteeritus, treemor ja hüpertermia. Venlafaksiini kasutamist ei tohi alustada vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega.

Venlafaksiini kasutamine tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega (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 suurenedes.

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

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

Venlafaxine Portfarma't ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimiseks. 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 ohutusalast teavet ravimi kasutamise pikaajalisest mõjust laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

#### Serotoniini sündroom

Nagu teistegi serotoninergiliste ainete puhul, võib venlafaksiiniga ravimisel tekkida serotoniini sündroom, potentsiaalselt eluohtlik seisund, eriti kasutamisel koos teiste ainete, mis võivad mõjutada serotoninergilise neurotransmissiooni süsteeme, nagu MAO inhibiitorid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

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

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

Venlafaksiini kooskasutamine serotoniini prekursoritega (nt trüptofaani asendajad) ei ole soovitatav.

#### Suletudnurga glaukoom

Venlafaksiinraviga seoses võib tekkida müdriaas. Silma siserõhu tõusuga patsiente või ägeda suletudnurga glaukoomi (kinnise nurga glaukoom) tekke riskiga patsiente soovitatakse hoolikalt jälgida.

#### Vererõhk

Venlafaksiinraviga seoses on sageli kirjeldatud annusest sõltuvat vererõhu tõusu. Mõningatel juhtudel on turuletulekujargsete andmete põhjal kirjeldatud olulist vererõhu tõusu, mis on vajanud viivitamatut ravi. Enne ravi alustamist tuleb kõiki patsiente hoolikalt kontrollida kõrgvererõhutõve suhtes ning olemasolev hüpertensioon peab olema kontrolli alla saadud. Vererõhku tuleb kontrollida perioodiliselt, pärast ravi alustamist ja annuse muutmise järel. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel vererõhu tõus võib halvendada olemasolevaid seisundeid, nt kardiaalse funktsiooni kahjustusega patsiendid.

#### Südame löögisagedus

Südame löögisagedus võib tõusta, eriti suuremate annuste puhul. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel südame löögisageduse tõus võib halvendada olemasolevaid seisundeid.

#### Südamehaigus ja rütmihäire risk

Venlafaksiini ei ole uuritud hiljutise müokardiinfarkti või ebastabiilse südamehaigusega patsientidel. Seetõttu tuleb ravimit nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Turuletulekujargsete andmete põhjal on venlafaksiini kasutamisel kirjeldatud surmaga lõppevaid südame rütmihäireid, eriti üleannustamise korral. Enne venlafaksiini väljakirjutamist patsientidele, kellel on kõrge risk tõsise südame rütmihäire tekkeks, tuleb hinnata riski ja kasu vahelist tasakaalu.

#### Krambid

Venlafaksiiniga ravimisel võivad tekkida krambid. Nagu kõiki antidepressante, tuleb venlafaksiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis krampe ning vastavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad krambid, tuleb ravi katkestada.

#### Hüponatreemia

Venlafaksiini kasutamisel võivad esineda hüponatreemia ja/või antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (SIADH) juhtumid. Kõige sagedamini on neid kirjeldatud vedelikupuudusega või dehüdreeritud patsientidel. Nende juhtumite esinemise risk võib olla suurem eakatel patsientidel, diureetikume võtvatel patsientidel ning patsientidel, kes on mingil muul põhjusel kaotanud vedelikku.

#### Ebanormaalne veritsus

Serotoniini tagasihaaret inhibeerivad ravimid võivad põhjustada trombotsüütide funktsiooni halvenemist. Venlafaksiini võtvatel patsientidel võib olla suurem risk naha ja limaskestade veritsuse, sealhulgas seedetrakti verejooksu tekkeks. Sarnaselt teiste serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega tuleb venlafaksiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on eelsoodumus veritsuste tekkeks, sh antikoagulante ja trombotsüütide inhibiitoreid saavad patsiendid.

#### Seerumi kolesteroolisisaldus

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati kliiniliselt olulist seerumi kolesteroolitaseme tõusu 5,3%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest ja 0,0%-l platseebot saanud patsientidest, kes said ravi vähemalt 3 kuu jooksul. Pikaajalise ravi käigus tuleks kaaluda seerumi kolesteroolitaseme määramist.

#### Manustamine koos kehakaalu langetavate ainetega

Venlafaksiinravi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis kehakaalu langetavate ainetega, sh fentermiiniga, ei ole kindlaks tehtud. Venlafaksiini ei ole soovitatav manustada koos kehakaalu langetavate ainetega. Venlafaksiin ei ole näidustatud kehakaalu langetamiseks eraldi võetuna ega kombinatsioonis teiste ravimitega.

#### Mania/hüpomania

Mania/hüpomania võib esineda väikesel osal meeleoluhäiretega patsientidest, kes saavad antidepressante, sh venlafaksiini. Sarnaselt teiste antidepressantidega tuleb venlafaksiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis või perekonnaanamneesis bipolaarne häire.

#### Agressiivsus

Väikesel arvul antidepressante, sh venlafaksiini saanud patsientidel, võib tekkida agressiivsus. Seda on kirjeldatud ravi alustamisel, annuste muutmisel ja ravi lõpetamisel.

Sarnaselt teiste antidepressantidega tuleb venlafaksiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis agressiivsus.

#### Ravi lõpetamine

Ravi lõpetamisel tekkivad ärajätusümptomid on tavalised, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes tekkisid ravi lõpetamisel (annuste vähendamisel ja pärast vähendamist) kõrvaltoimed ligikaudu 31%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest ja 17%-l platseebot võtvatest patsientidest.

Ärajätusümptomite tekke risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sh ravi kestus ja annus ning annuse vähendamise kiirus. Kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonid on pearinglus, tundlikkuse häired (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja intensiivsed unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor ja peavalu. Üldiselt on need sümptomid kerged või mõõdukad, kuid mõnel patsiendil võivad need olla tugevalt väljendunud. Tavaliselt tekivad need esimestel päevadel pärast ravi lõppu, kuid väga üksikutel juhtudel on kirjeldatud nende esinemist patsientidel, kes on kogemata annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid iseenesest mööduvad ning tavaliselt taanduvad 2 nädala jooksul, kuid mõnel isikul võivad need kesta kauem (2...3 kuud või enam). Seetõttu on soovitatav

venlafaksiini annuseid vastavalt patsiendi vajadustele ravi lõpetamisel järk-järgult mitme nädala või kuu jooksul vähendada (vt lõik 4.2).

#### Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Venlafaksiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või piinav rahutus ning vajadus kogu aeg liikuda, millega kaasneb võimetus rahulikult istuda või seista. Kõige tõenäolisemalt võib seda esineda paari esimese ravinädala jooksul. Patsientidel, kellel tekivad sellised sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

#### Suukuivus

10%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest kirjeldatakse suukuivuse esinemist. See võib suurendada kaariese riski ning patsiente tuleks nõustada suuhügieeni olulisusest.

#### Diabeet

Diabeediga patsientidel võib ravi SSRI või venlafaksiiniga mõjutada glükeemilist kontrolli. Võib tekkida vajadus kohandada insuliini ja/või suukaudsete antidiabeetiliste ravimite annust.

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

#### Monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitorid

##### *Pöördumatu toimega mitteselektiivsed MAO inhibiitorid*

Venlafaksiini ei tohi kasutada kombinatsioonis pöördumatu toimega mitteselektiivsete MAO inhibiitoritega. Venlafaksiini kasutamist ei tohi alustada vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega mitteselektiivsete MAO inhibiitoritega. Venlafaksiinravi peab lõpetama vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega mitteselektiivse MAO inhibiitoriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

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

Serotoniini sündroomi riski tõttu ei ole soovitatav venlafaksiini kombinatsioon pöörduva toimega ja selektiivse MAO inhibiitoriga, nagu moklobemiid. Pöörduva toimega MAO inhibiitori ravi järgselt võib enne venlafaksiinravi alustamist teha lühema üleminekuperioodi kui 14 ööpäeva. Soovitatav on venlafaksiinravi lõpetamine vähemalt 7 päeva enne pöörduva toimega MAO inhibiitorravi alustamist (vt lõik 4.4).

##### *Pöörduva toimega mitteselektiivne MAO inhibiitor (linesoliid)*

Antibiootikum linesoliid on nõrk pöörduva toimega ja mitteselektiivne MAO inhibiitor ning seda ei tohi anda venlafaksiinravi saavatele patsientidele (vt lõik 4.4).

Venlafaksiinravi alustamisel kohe pärast MAO inhibiitorravi lõpetamist või MAO inhibiitorravi alustamisel kohe pärast venlafaksiinravi lõpetamist on patsientidel kirjeldatud raskeid kõrvaltoimeid. Nende kõrvaltoimete hulka kuulusid treemor, müokloonus, liighigistamine, iiveldus, oksendamine, nahaõhetus, pearinglus ja hüpertermia koos pahaloomulist neuroleptilist sündroomi meenutavate nähtudega, krambid ja surm.

##### *Serotoniini sündroom*

Nagu teistegi serotoninergiliste ainete puhul, võib ka venlafaksiinravi ajal tekkida serotoniini sündroom, eriti kasutamisel koos teiste ainete, mis võivad mõjutada serotoninergilise neurotransmissiooni süsteeme (sh triptaanid, SSRI-d, SNRI-d, liitium, sibutramiin, tramadool või lihtnaistepuna [*Hypericum perforatum*]), ravimitega, mis pärsvivad serotoniini metabolismi (sh MAO inhibiitorid) või serotoniini eelühenditega (nagu trüptofaani sisaldavad toidulisandid).

Kui venlafaksiinravi koos SSRI, SNRI või serotoniini retseptori agonistiga (triptaan) on kliiniliselt õigustatud, on soovitatav patsiendi hoolikas jälgimine, eriti ravi alguses ja annuste suurendamisel.

Venlafaksiini ja serotoniini eelühendite (nagu trüptofaani sisaldavad toidulisandid) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Kesknärvisüsteemi mõjutavad ained*

Venlafaksiini ja teiste KNS-i mõjutavate ainete samaaegse kasutamisega kaasuvat riski ei ole süstemaatiliselt uuritud. Seetõttu on soovitatav ettevaatus, kui venlafaksiini võetakse kombinatsioonis teiste KNS-i mõjutavate ainetelega.

#### *Etanool*

On näidatud, et venlafaksiin ei tugevda alkoholist tingitud vaimsete ja motoorsete oskuste häirumist. Sellegipoolest, nagu kõikide KNS-i mõjutavate ainete puhul, on patsientidel soovitatav vältida alkoholi tarbimist.

#### Teiste ravimite mõju venlafaksiinile

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

Ketokonasooliga läbi viidud farmakokineetilises uuringus kiirete (EM) ja aeglase (PM) CYP2D6 metaboliseerijatega, näidati ketokonasooli manustamise järgselt nii venlafaksiini (CYP2D6 PM ja EM isikutel vastavalt 70% ja 21%) kui ka O-desmetüülvenlafaksiini (CYP2D6 PM ja EM isikutel vastavalt 33% ja 23%) puhul kõrgemat kõveraalust pindala (AUC). CYP3A4 inhibiitorite (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, ketokonasool, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin) ja venlafaksiini samaaegne kasutamine võib suurendada venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini kontsentratsioone. Seetõttu on soovitatav rakendada ettevaatust, kui patsiendi raviskeemi kuulub CYP3A4 inhibiitori ja venlafaksiini kooskasutamine.

#### Venlafaksiini toime teistele ravimitele

##### *Liitium*

Venlafaksiini ja liitiumi samaaegsel kasutamisel võib tekkida serotoniini sündroom (vt „Serotoniini sündroom“).

##### *Diasepaam*

Venlafaksiinil puudub toime diasepaami ja selle aktiivse metaboliidi, desmetüüldiasepaami, farmakokineetikale ja farmakodünaamikale. Diasepaamil ei näi olevat toimet venlafaksiini ega desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikale. Ei ole teada, kas teiste bensodiasepiinide puhul esineb farmakokineetilist ja/või farmakodünaamilist koostoimet.

##### *Imipramiin*

Venlafaksiin ei mõjutanud imipramiini ega 2-OH-imipramiini farmakokineetikat. Venlafaksiini annuse 75...150 mg ööpäevas manustamisel tekkis annusest sõltuv 2-OH-desipramiini AUC suurenemine 2,5...4,5 korda. Imipramiin ei mõjutanud venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Selle koostoime kliiniline tähtsus on teadmata. Venlafaksiini ja imipramiini koosmanustamisel tuleb rakendada ettevaatust.

##### *Haloperidool*

Farmakokineetilises uuringus haloperidooliga näidati suukaudse haloperidooli kogukliirensi langust 42%, AUC suurenemist 70% ja Cmax suurenemist 88% võrra, kuid haloperidooli poolväärtusaja osas muutusi ei esinenud. Seda tuleks arvestada patsientide puhul, keda ravitakse samaaegselt haloperidooli ja venlafaksiiniga. Selle koostoime kliiniline tähtsus on teadmata.

##### *Risperidoon*

Venlafaksiin suurendas risperidooni AUC-d 50% võrra, kuid ei muutnud oluliselt aktiivse kogufraktsiooni (risperidoon pluss 9-hüdroksürisperidoon) farmakokineetilist profiili. Selle koostoime kliiniline tähtsus on teadmata.

### *Metoprolool*

Farmakokineetiliste koostoimete uuringus suurenes venlafaksiini ja metoprolooli samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele metoprolooli plasmakontsentratsioon ligikaudu 30...40%, ilma et oleks muutunud selle aktiivse metaboliidi,  $\alpha$ -hüdroksümetoprolooli plasmakontsentratsioon. Selle leiu kliiniline tähtsus hüpertensiooniga patsientidel on teadmata. Metoprolool ei muutnud venlafaksiini ega selle aktiivse metaboliidi, O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetilist profiili. Venlafaksiini ja metoprolooli koosmanustamisel tuleb rakendada ettevaatust.

### *Indinaviir*

Farmakokineetilises uuringus indinaviiriga näidati indinaviiri AUC vähenemist 28% võrra ning C<sub>max</sub> vähenemist 36% võrra. Indinaviir ei mõjutanud venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Selle koostoime kliiniline tähtsus on teadmata.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Venlafaksiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsetes on näidatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata. Venlafaksiini tohib manustada rasedatele naistele ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles kõik võimalikud riskid.

Nagu teiste serotoniini tagasihaarde inhibiitorite puhul (SSRI-d/SNRI-d), võivad vastsündinutel tekkida ärajätunähud, kui venlafaksiini kasutatakse sünnituseni või vahetult enne sünnitust. Mõnedel vastsündinutel, kes puutusid raseduse kolmandal trimestril venlafaksiiniga kokku, tekkisid tüsistused, mistõttu nad vajasisid sondi kaudu toitmist, hingamisfunktsiooni toetust või pikaajalist haiglaravi. Sellised tüsistused võivad tekkida vahetult pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib tõsta riski vastsündinu püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) suhtes. Siiski pole uuringud selgitanud seost PPHN ja SNRI ravi vahel, kuigi potentsiaalset riski ei saa välistada Venlafaxine Portfarma sarnase toimemehhanismi tõttu (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

Kui ema on raseduse hilises staadiumis kasutanud SSRI/SNRI-sid, võib vastsündinutel täheldada järgnevaid sümptomeid: ärrituvus, treemor, hüpotoonia, pidev nutmine ning imemis- või magamisraskused. Need sümptomid võivad esineda kas serotoninergiliste toimete või ravimi mõju tõttu. Enamikel juhtudel täheldatakse neid tüsistusi vahetult pärast sünnitust või 24 tunni jooksul pärast sünnitust.

### Imetamine

Venlafaksiin ja selle aktiivne metaboliit, O-desmetüülvenlafaksiin, erituvad rinnapiima. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Seetõttu tuleb teha otsus, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Venlafaxine Portfarma'ga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ning Venlafaxine Portfarma-ravist saadavat kasu naisele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kõik psühhoaktiivsed ravimid võivad halvendada otsustusvõimet, mõtlemist ja motoorseid oskusi. Seetõttu tuleb kõiki venlafaksiini saavaid patsiente hoiatada mõju eest autojuhtimise või ohtlike masinate käsitlemise võimele.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (> 1/10) esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus, suukuivus, peavalu ja higistamine (sh öine higistamine).



Allpool loetletud kõrvaltoimed on jagatud organsüsteemi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: 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).

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired					Trombotsütopeenia, vere düskraasiad sh agranulotsütoos, aplastiline aneemia, neutropeenia, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired					Anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired					Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus			Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Segasusseisund, depersonalisatsioon, anorgasmia, libiido langus, närvilisus, unetus, ebanormaalsed unenäod	Hallutsinatsioonid, derealisatsioon, agiteeritus, orgasmihäired (naised), apaatia, hüpomania, hammaste kiristamine	Mania	Suitsidaalsed mõtted ja suitsidaalne käitumine*, deliirium, agressioon**
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu***	Unisus, treemor, paresteesia, hüpertoonia	Akatiisia, psühhomotoorne rahutus, sünkoop, müokloonus, halvenenud koordineerimine ja tasakaal, düsgeusia	Krambid	Maliigne neuroleptiline sündroom, serotoninergiline sündroom, ekstrapüramidaalsed reaktsioonid (sh düstoonia ja düskineesia), hilisdüskineesia
Silma kahjustused		Nägemishäired, sh ähmane nägemine, müdriaas, akommodatsioonihäire			Suletudnurga glaukoom
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus		Vertiigo
Südame häired		Palpitatsioonid	Tahhükardia		Ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia (k.a <i>Torsade de pointes</i> )
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, vasodilatatsioon	Ortostaatiline hüpotensioon		Hüpotensioon, veritsemine

		(peamiselt kuumalained/nahaõhetus)			(limaskestast veritsemine)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Haigutamine	Düspnoe		Pulmonaalne eosinofilia
Seedetrakti häired	Iiveldus, suukuivus	Kõhulahtisus kõhukinnisus, oksendamine	Seedetrakti verejooks		Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired					Hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Liighigistamine (sh õine higistamine)		Angioödeem, valgustundlikkusreaktsioon, ekhümoos, lööve, alopeetsia		Multiiformne erüteem, toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, sügelus, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Urineerimishäired (peamiselt raskendatud urineerimine), pollakisuuria	Kusepeetus	Kusepidamatus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menstruatsiooni häired veritsemise suurenemise või veritsemise ebaregulaarseks muutumisega (nt menorraagia, metrorraagia), ejakulatsioonihäire, erektsioonihäire			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus, külmavärinad			
Uuringud		Vere kolesteroolisisalduse tõus	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus		EKG-s QT-intervalli pikenemine, veritsusaja pikenemine, vere prolaktiinisalduse tõus

\* Venlafaksiinravi käigus ja vahetult pärast ravi lõpetamist on kirjeldatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtumite esinemist (vt lõik 4.4).

\*\* Vt lõik 4.4.

\*\*\* Kliiniliste uuringute koondandmete kohaselt esines peavalu sarnaselt nii venlafaksiini kui platseebo kasutajatel.

Venlafaksiinravi lõpetamine (eriti kui seda tehakse järsku) viib sageli ärajätusümptomite tekkeni. Kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonid on pearinglus, tundlikkushäired (sh paresteesia), unehäired (sh unetus ja ärevad unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu ja gripisündroom. Üldiselt on need juhtumid kerged või mõõdukad ning iseenesest mööduvad, kuid

mõnel patsiendil võivad need olla tugevalt väljendunud ja/või pikaajalised. Seetõttu on soovitatav siis, kui venlafaksiinravi ei ole enam vajalik, lõpetada ravi annuseid järk-järguliselt vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Lapsed

Üldiselt on venlafaksiini kõrvaltoimete profiil (platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes) lastel ja noorukitel (vanuses 6...17 aastat) täiskasvanute omaga sarnane. Sarnaselt täiskasvanutega on täheldatud söögiisu vähenemist, kehakaalu langust, vererõhu tõusu ning kolesteroolisisalduse suurenemist seerumis (vt lõik 4.4).

Lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud kõrvaltoimena suitsiidimõtete esinemist. Samuti on täheldatud vaenulikkuse sagenemist ning enesevigastamist, viimast eriti depressiooni puhul.

Pediaatriliste patsientide puhul on iseäranis täheldatud järgnevaid kõrvaltoimeid: kõhuvalu, agiteeritus, seedehäire, ekhümoos, ninaverejooks 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Turuletulekujärgsete andmete põhjal on venlafaksiini üleannustamisest teatatud valdavalt kombinatsioonis alkoholi ja/või teiste ravimitega. Üleannustamise korral on kõige sagedamini kirjeldatud tahhükardiat, muutusi teadvuse tasemes (unisusest koomani), müdriaasi, krampe ja oksendamist. Kirjeldatud on ka elektrokardiograafiliste muutuste (nt QT-intervalli pikenemine, Hisi kimbu blokaad, QRS-i pikenemine), ventrikulaarse tahhükardia, bradükardia, hüpotensiooni, peapöörituse ja surma esinemist.

Avaldatud retrospektiivsete uuringute andmetel võib venlafaksiini üleannustamine SSRIantidepressantidega võrreldes olla seotud kõrgenenud letaalsuse riskiga, kuid tritsükliliste antidepressantidega võrreldes väiksema riskiga. Epidemioloogilistes uuringutes on näidatud, et venlafaksiiniga ravitud patsientidel esineb rohkem suitsiidi riskifaktoreid kui SSRI-dega ravitud patsientidel. Ei ole selge, kui suurel määral on suurenenud risk letaalseks lõppeks seotud venlafaksiini üleannustamisest tuleneva toksilisuse või venlafaksiiniga ravitavate patsientide mõningate eripäradega. Üleannustamise riski vähendamiseks tuleks venlafaksiini välja kirjutada kõige väiksemas koguses, mis on kooskõlas heade ravitavadega.

#### Soovitatav ravi

Soovitatavad on üldised toetavad ja sümptomaatilised ravivõtted; tuleb jälgida südamerütmi ning elulisi näitajaid. Aspiratsiooniohu korral ei soovitata oksendamist esile kutsuda. Maoloputus võib olla näidustatud, kui seda teostatakse vahetult pärast ravimi sissevõtmist või vastavate sümptomitega patsientide puhul. Ravimi toimeaine imendumist võib samuti piirata aktiivsöe manustamisega. Diureesi forsseerimine, dialüüs, hemoperfusioon ning verevahetus tõenäoliselt kasu ei anna. Tedaolevalt puudub venlafaksiinil spetsiifiline antidoot.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised antidepressandid, ATC kood: N06AX16

Venlafaksiini antidepressiivse toime mehhanism inimestel arvatakse olevat seotud kesknärvisüsteemi neurotransmitterite aktiivsuse potentseerimisega. Prekliinilistes uuringutes on näidatud, et venlafaksiin ja selle peamine metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin (ODV) on serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid. Venlafaksiin inhibeerib nõrgalt ka dopamiini tagasihaaret. Venlafaksiin ja selle aktiivne metaboliit vähendavad  $\beta$ -adrenergiliste retseptorite tundlikkust nii lühiajalisel (üks annus) kui pikaajalisel manustamisel. Venlafaksiin ja ODV on väga sarnased oma üldise toime poolest neurotransmitterite tagasihaardele ja retseptorite sidumisele.

Venlafaksiinil praktiliselt puudub afiinsus *in vitro* roti aju muskariini, kolinergilistele, H1-histaminergilistele või  $\alpha$ 1-adrenergilistele retseptoritele. Farmakoloogiline aktiivsus nende retseptorite suhtes võib olla seotud teiste antidepressantide puhul erinevate antikolinergiliste, sedatiivsete ja kardiovaskulaarsete kõrvaltoimetega.

Venlafaksiin ei oma monoaminooksüdaasi (MAO) inhibeerivat toimet.

*In vitro* uuringutes on näidatud, et venlafaksiinil praktiliselt puudub afiinsus opiaat- või bensodiasepiintundlike retseptorite suhtes.

### Depressioon

Toimeainet vahetult vabastava venlafaksiini efektiivsust depressiooni ravis näidati viies randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, lühiajalises uuringus, mille kestus jäi vahemikku 4...6 nädalat, kasutades annuseid kuni 375 mg ööpäevas. Toimeainet prolongeeritult vabastava venlafaksiini efektiivsus depressiivsete episoodide ravis tehti kindlaks kahe platseebokontrolliga lühiajalises uuringus, kestusega 8 ja 12 nädalat, milles kasutatud annused jäid vahemikku 75...225 mg ööpäevas.

Ühes pikaajalises uuringus randomiseeriti ambulatoorsed täiskasvanud patsiendid, kes olid allunud ravile 8-nädalases avatud uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava venlafaksiiniga (75, 150 või 225 mg), tagasilanguste jälgimiseks jätkama ravi toimeainet prolongeeritult vabastava venlafaksiiniga eelnevalt kasutatud annuses või platseeboga kuni 26 nädala jooksul.

Teises pikaajalises uuringus tehti venlafaksiini efektiivsus korduvate depressiivsete episoodide ennetamises kindlaks 12-kuulise perioodi jooksul platseebokontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus korduva depressiooniga täiskasvanud ambulatoorsetel patsientidel, kes olid viimase depressiooni episoodi ajal allunud ravile venlafaksiiniga (100...200 mg ööpäevas, manustatuna kaks korda ööpäevas).

### Sotsiaälärevushäire

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsus sotsiaälärevushäire ravis täiskasvanutel ambulatoorsetel patsientidel tehti kindlaks neljas topeltpimedas, paralleelgruppidega, 12-nädalases, mitmekeskuselises, platseebokontrolliga, paindlike annustega uuringus ning ühes topeltpimedas, paralleelgruppidega, 6-kuulises, platseebokontrolliga, fikseeritud/paindlike annustega uuringus. Patsiendid said annuseid vahemikus 75...225 mg ööpäevas. 150...225 mg ööpäevas grupi suurem efektiivsus võrreldes 75 mg ööpäevas grupiga ei leidnud tõestust 6 kuud kestnud uuringus.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Venlafaksiin metaboliseerub ulatuslikult, mille käigus moodustub peamiselt aktiivne metaboliit Odesmetüülvenlafaksiin (ODV). Venlafaksiini ja ODV keskmine  $\pm$  SD poolväärtusaeg plasmas on vastavalt 5 $\pm$ 2 tundi ja 11 $\pm$ 2 tundi. Venlafaksiini ja ODV püsikontsentratsioonid korduvate suukaudsete annustega ravi puhul saavad 3 ööpäeva jooksul. Annusevahemikus 75...450 mg ööpäevas on venlafaksiini ja ODV farmakokineetika lineaarne.

### Imendumine

Suukaudselt manustatud toimeainet otsekohe vabastava venlafaksiini üksikannustest imendub vähemalt 92%. Presüsteemsest metabolismist tingituna on absoluutne biosaadavus 40...45%. Pärast toimeainet vahetult vabastava venlafaksiini manustamist saavutatakse venlafaksiini ja ODV maksimaalne kontsentratsioon plasmas vastavalt 2 ja 3 tunni pärast. Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite manustamise järgselt saavutatakse venlafaksiini ja ODV maksimaalne kontsentratsioon plasmas vastavalt 5,5 ja 9 tunni pärast. Venlafaksiini võrdsete annuste manustamisel kas toimeainet vahetult vabastava tabletina või toimeainet prolongeeritult vabastava kapslina tagab toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel aeglasema imendumiskiiruse, kuid sama imendumisulatus võrreldes toimeainet vahetult vabastava tabletiga. Toit ei avalda mõju venlafaksiini ja ODV biosaadavusele.

#### Jaotumine

Venlafaksiin ja ODV seonduvad terapeutiliste kontsentratsioonide korral minimaalselt inimese plasmavalkudega (vastavalt 27% ja 30%). Pärast intravenooset manustamist oli püsikontsentratsiooni tingimustes venlafaksiini jaotusruumala  $4,4 \pm 1,6$  l/kg.

#### Biotransformatsioon

Venlafaksiin läbib ulatusliku metabolismi maksas. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiini biotransformatsioon selle põhiliseks aktiivseks metaboliidiks ODV-ks toimub CYP2D6 vahendusel. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin metaboliseerub vähemoluliseks ja vähemaktiivseks metaboliidiks, N-desmetüülvenlafaksiiniks, CYP3A4 vahendusel. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin on CYP2D6 nõrk inhibiitor. Venlafaksiin ei inhibeerinud CYP1A2, CYP2C9 ega CYP3A4.

#### Eritumine

Venlafaksiin ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Ligikaudu 87% venlafaksiini annusest on 48 tunni jooksul sedastatav uriinis kas muutumatu kujul venlafaksiini (5%), konjugeerimata ODV (29%), konjugeeritud ODV (26%) või teiste vähemtähtsate inaktiivsete metaboliitidena (27%). Venlafaksiini ja ODV keskmine  $\pm$  SD kliirens plasmas tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on vastavalt  $1,3 \pm 0,6$  l/h/kg ja  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg.

#### Patsientide erigrupid

##### *Vanus ja sugu*

Patsiendi vanus ja sugu ei mõjuta oluliselt venlafaksiini ja ODV farmakokineetikat.

##### *CYP2D6 kiired/aeglased metaboliseerijad*

Venlafaksiini plasmakontsentratsioon on CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel kõrgem kui kiiretel metaboliseerijatel. Kuna venlafaksiini ja ODV koguhulk (AUC) on aeglastel ja kiiretel metaboliseerijatel sarnane, ei ole nendes kahes grupis venlafaksiini erinevad annustamisskeemid vajalikud.

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Child-Pugh A (kerge maksakahjustus) ja Child-Pugh B (mõõdukas maksakahjustus) klassi patsientidel olid tervete isikutega võrreldes venlafaksiini ja ODV poolväärtusajad pikenenud. Nii venlafaksiini kui ODV suukaudne kliirens oli vähenenud. Täheldati märkimisväärset individidevahelist varieeruvust. Raske maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud hulgal andmeid (vt lõik 4.2).

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Tervete isikutega võrreldes oli dialüüsipatsientidel venlafaksiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 180% ning kliirens vähenenud ligikaudu 57% võrra, samas oli ODV eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 142% ning kliirens vähenenud ligikaudu 56% võrra. Raske neerukahjustusega ja hemodialüüsi vajavate patsientide puhul on vajalik annuste kohandamine (vt lõik 4.2).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Uuringud venlafaksiiniga rottidel ja hiirtel ei tõestanud kartsinogeenset toimet. Venlafaksiin ei olnud mutageenne arvukates *in vitro* ja *in vivo* testides.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes loomadel on leitud rottide puhul poegade kaalulangust, surnultsündinud poegade arvu suurenemist ning poegade surma sageduse tõusu esimese 5 laktatsioonipäeva jooksul. Nende surmade põhjus on teadmata. Need juhtumid esinesid annuse puhul 30 mg/kg/ööpäevas, mis on 4 korda suurem (mg/kg arvestuses) inimesel kasutatavast venlafaksiini annusest 375 mg ööpäevas. Annus, mille juures neid leide ei ilmnenud, oli 1,3 korda suurem inimesel kasutatavast annusest. Potentsiaalne risk inimestele on teadmata.

Vähenenud fertiilsust täheldati ühes uuringus, kus nii isastele kui emastele rottidele manustati ODV-d. Ekspositsioonid olid ligikaudu 1...2 korda suuremad inimesel kasutatava venlafaksiini annuse 375 mg ööpäevas korral täheldatust. Selle leiu tähtsus inimese jaoks on teadmata.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### 37,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

##### *Kapsli sisu*

Hüpromelloos

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B)

Naatiumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat

##### *Kate:*

Aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer 12,5%

##### *Kapsli kest:*

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

##### *Trükitint*

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

#### 75 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

##### *Kapsli sisu*

Hüpromelloos

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B)

Naatiumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat

##### *Kate:*

Aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer 12,5%

##### *Kapsli kest:*

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

Punane raudoksiid (E 172)

*Trükitint*

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

150 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

*Kapsli sisu*

Hüpromelloos

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B)

Naatriumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat

*Kate:*

Aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer 12,5%

*Kapsli kest:*

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

Erütrosiin (E127)

Indigokarmiin I (E 132)

*Trükitint*

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PE/PVDC/Al blister

37,5 mg: 28, 30 või 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit.

75 mg: 28, 30 või 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit.

150 mg: 28, 30 või 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Portfarma ehf

Borgartúni 26  
105 Reykjavík  
Ísland

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Venlafaxine Portfarma 37,5 mg: 632209  
Venlafaxine Portfarma 75 mg: 632309  
Venlafaxine Portfarma 150 mg: 632109

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.06.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud juunis 2013**