Venlafaxin STADA 75 mg-Retardkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 75 mg Venlafaxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Saccharose max. 92,69 mg, Gelborange S (E110) 0,0006 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapseln, retardiert.

Venlafaxin STADA 75 mg:

weiß bis cremefarbiges Granulat in Kapseln Größe 1 mit gelbem Ober- und transparentem Unterteil.

Venlafaxin STADA 150 mg:

weiß bis cremefarbiges Granulat in Kapseln Größe 0 mit sandfarbenem Ober- und transparentem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe).

Behandlung der generalisierten Angststörung.

Behandlung der sozialen Angststörung.

Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Episoden einer Major Depression

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für retardiertes Venlafaxin 75 mg einmal täglich. Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 375 mg/Tag Nutzen ziehen. Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen. Falls aufgrund der Symptomschwere klinisch angezeigt, können Dosiserhöhungen in häufigeren, aber nicht geringeren Abständen als 4 Tagen erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen sollten Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis sollte beibehalten werden.

Die Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, behandelt werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Zeitabständen fallweise neu überprüft werden. Eine Langzeitbehandlung kann auch bei der Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression angebracht sein. In den meisten Fällen ist die empfohlene Dosis zur Prävention des Wiederauftretens neuer Episoden einer Major Depression die Dosis, welche während der aktuellen Episode verwendet wurde.

Nach der Remission sollte die antidepressive medikamentöse Behandlung über mindestens sechs Monate fortgesetzt werden.

Generalisierte Angststörung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für retardiertes Venlafaxin 75 mg einmal täglich. Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag Nutzen ziehen.

Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen sollten Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis sollte beibehalten werden.

Die Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, behandelt werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Zeitabständen fallweise neu überprüft werden.

Soziale Angststörung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für retardiertes Venlafaxin 75 mg einmal täglich. Es gibt keine Belege dafür, dass höhere Dosen von zusätzlichem Nutzen sind.

Jedoch können bei Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag erwogen werden. Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen sollten Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis sollte beibehalten werden.

Die Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, behandelt werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Zeitabständen fallweise neu überprüft werden.

Panikstörung

Es wird empfohlen, eine Dosis von täglich 37,5 mg retardiertem Venlafaxin für sieben Tage anzuwenden. Danach sollte die Dosis auf täglich 75 mg erhöht werden. Patienten, die nicht auf die Dosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag Nutzen ziehen. Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen sollten Dosiserhöhungen nur nach einer klini-

schen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis sollte beibehalten werden.
Die Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, behandelt werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Zeitabständen fallweise neu überprüft werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten wird keine spezifische Dosisanpassung von Venlafaxin allein aufgrund des Alters für erforderlich gehalten. Jedoch sollte die Behandlung Älterer mit Vorsicht erfolgen (z.B. wegen einer beeinträchtigten Nierenfunktion, der Möglichkeit von Änderungen der Neurotransmitter-Sensitivität oder -Affinität, welche während des Alterns auftreten). Es sollte stets die niedrigste wirksame Dosis verwendet und die Patienten sorgfältig beobachtet werden, wenn eine Dosiserhöhung erforderlich ist.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Venlafaxin wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.
Kontrollierte klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen mit einer Major Depression konnten eine Wirksamkeit nicht demonstrieren und stützen den Gebrauch von Venlafaxin bei diesen Patienten nicht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Venlafaxin für andere Indikationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht belegt.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionseinschränkung sollte im Allgemeinen eine Dosisreduktion um 50% in Betracht gezogen werden. Jedoch kann aufgrund der interindividuellen Variabilität der Clearance eine individuelle Dosisanpassung erwünscht sein.
Es liegen limitierte Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung vor. Vorsicht ist ratsam und eine Dosisreduktion um mehr als 50% sollte in Betracht werden. Bei der Therapie von Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung sollte der mögliche Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Obwohl keine Änderung der Dosierung bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30-70 ml/min erforderlich ist, wird zur Vorsicht geraten. Bei hämodialysepflichtigen Patienten sowie Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) sollte die Dosis um 50% reduziert werden. Aufgrund der interindividuellen Variabilität der Clearance dieser Patienten kann eine individuelle Dosisanpassung erwünscht sein.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Venlafaxin

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Venlafaxin sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn nach Dosisverringerung oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die retardierten Venlafaxin-Kapseln mit einer Mahlzeit täglich etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Kapseln müssen ganz mit Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden.
Patienten, die mit Venlafaxin-Tabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) behandelt werden, können auf retardierte Venlafaxin-Kapseln mit der am Besten entsprechenden Tagesdosis umgestellt werden. Beispielsweise können Venlafaxin-Tabletten 37,5 mg zweimal täglich auf retardierte Venlafaxin-Kapseln 75 mg einmal täglich umgestellt werden. Individuelle Dosisanpassungen können erforderlich sein.
Retardierte Venlafaxin-Kapseln enthalten Sphäroide, die den Wirkstoff langsam in den Verdauungstrakt abgeben. Der unlösliche Anteil dieser Sphäroide wird ausgeschieden und kann in den Fäzes sichtbar sein.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminooxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden.
Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Venlafaxin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.
Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder - versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.
Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Venlafaxin STADA sollte nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Serotonin-Syndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann sich unter Behandlung mit Venlafaxin ein Serotonin-Syndrom oder Reaktionen ähnlich einem malignen Neuroleptika-Syndrom (MNS) entwickeln, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonergen Substanzen (einschließlich SSRI, SNRI und Triptanen) mit Substanzen, die den Serotoninmetabolismus hemmen, wie MAO-Inhibitoren (z.B. Methylenblau), oder mit Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Status (z.B. Agitation, Halluzination, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abweichungen (z.B. Hyperreflexie, Inkoordination) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) einschließen. Das Serotoninsyndrom in seiner schlimmsten Ausprägung kann einem MNS ähneln, einschließlich Hyperthermie, Muskelsteife, autonome Instabilität mit möglicherweise rascher Fluktuation der Vitalfunktionen und Veränderungen des mentalen Status.
Falls eine gemeinsame Verabreichung von Venlafaxin und anderen Substanzen, die das serotonerge und/oder dopaminerge Neurotransmitter-System beeinflussen könnten, klinisch notwendig ist, wird zu einer sorgfältigen Überwachung des Patienten geraten, speziell während der Phase des Behandlungsbeginns und der Dosissteigerung.
Die gleichzeitige Verwendung von Venlafaxin mit Serotoninvorläufern (wie Tryptophanpräparaten) ist nicht ratsam.

Engwinkelglaukom

Unter Venlafaxin kann eine Mydriasis auftreten. Es wird empfohlen, Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patienten mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom (Winkelblockglaukom) sorgfältig zu überwachen.

Blutdruck

Über einen dosisabhängigen Blutdruckanstieg bei Venlafaxin wurde häufig berichtet. Es wurde nach Markteinführung über einige Fälle von stark erhöhtem Blutdruck berichtet, der eine sofortige Behandlung erforderte. Alle Patienten sollten sorgfältig auf Bluthockdruck überprüft und ein schon bestehender Bluthochdruck sollte vor Behandlungsbeginn eingestellt werden. Der Blutdruck sollte nach Behandlungsbeginn und nach Dosiserhöhungen regelmäßig kontrolliert werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, deren Gesundheitszustand durch eine Erhöhung des Blutdrucks beeinträchtigt werden könnte, z.B. bei solchen mit beeinträchtigter kardialer Funktion.

Herzfrequenz

Erhöhungen der Herzfrequenz können insbesondere bei höherer Dosierung auftreten. Vorsicht ist geboten bei Patienten, deren Gesundheitszustand durch eine Erhöhung der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.

Herzerkrankung und Risiko einer Arrhythmie

Venlafaxin wurde nicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt oder nicht stabilisierter

Herzerkrankung evaluiert. Daher sollte es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.
Seit Markteinführung wurde über tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Venlafaxin, insbesondere bei Überdosierung, berichtet. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis sollte abgewogen werden, bevor Venlafaxin Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen verordnet wird.

Krampfanfälle

Unter der Behandlung mit Venlafaxin können Krampfanfälle auftreten. Wie bei allen Antidepressiva sollte die Behandlung mit Venlafaxin bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit Vorsicht begonnen und die betroffenen Patienten sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung sollte bei jedem Patienten beendet werden, bei dem sich Krampfanfälle entwickeln.

Hyponatriämie

Es können Fälle von Hyponatriämie und/oder das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) unter Behandlung mit Venlafaxin auftreten. Dies wurde meist bei Patienten mit Volumenmangel oder dehydrierten Patienten berichtet. Bei älteren Patienten, bei Diuretika einnehmenden Patienten sowie Patienten mit anderweitigem Volumenmangel kann das Risiko hierfür erhöht sein.

Abnorme Blutungen

Arzneimittel, welche die Serotonin-Aufnahme inhibieren, können zu einer reduzierten Plättchen- Funktion führen. Das Risiko von Haut- oder Schleimhautblutungen einschließlich gastrointestinaler Blutung kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Wie bei anderen Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren sollte Venlafaxin bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich auf Antikoagulantien und Thrombozyten-Aggregationshemmer eingestellte Patienten, vorsichtig angewendet werden.

Serum-Cholesterin

Klinisch relevante Cholesterinspiegelerhöhungen wurden bei 5,3% der mit Venlafaxin behandelten Patienten und 0,0% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet, die mindestens 3 Monate lang in placebokontrollierten Studien behandelt wurden. Eine Bestimmung des Cholesterinspiegels sollte bei einer Langzeitbehandlung erwogen werden.

Gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen zur Gewichtsreduktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Venlafaxin in Kombination mit Wirkstoffen zur Gewichtsreduktion, einschließlich Phentermin, sind nicht erwiesen. Eine Kombination von Venlafaxin mit Wirkstoffen zur Gewichtsabnahme wird nicht empfohlen. Venlafaxin ist weder als Mono- noch als Kombinationstherapie für die Gewichtsreduktion zugelassen.

Manie/Hypomanie

Eine Manie/Hypomanie kann bei einem kleinen Teil der Patienten mit einer affektiven Störung auftreten, die Antidepressiva einschließlich Venlafaxin erhalten haben. Wie bei anderen Antidepressiva auch, sollte Venlafaxin bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung in ihrer bzw. der familiären Vorgeschichte mit Vorsicht verwendet werden.

Aggression

Aggression kann bei einer geringen Anzahl von Patienten auftreten, die Antidepressiva einschließlich Venlafaxin erhalten haben. Hierüber wurde zu Behandlungsbeginn, bei Änderungen der Dosis und bei Beendigung der Behandlung berichtet.
Bei Patienten mit Aggression in der Vorgeschichte sollte Venlafaxin, wie andere Antidepressiva auch, mit Vorsicht verwendet werden.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Absetzsymptome treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Nebenwirkungen bei Beendigung der Behandlung (während und nach der Dosisreduktion) bei etwa 31% der Patienten auf, die mit Venlafaxin behandelt wurden und bei 17% der Patienten, die Placebo einnahmen.
Das Risiko von Absetzsymptomen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von Venlafaxin wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies trifft am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten,

kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Mundtrockenheit

Über Mundtrockenheit wird bei 10% der mit Venlafaxin behandelten Patienten berichtet. Dies kann das Risiko für Karies erhöhen und die Patienten sollten auf die Wichtigkeit einer Dentalhygiene hingewiesen werden.

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI oder Venlafaxin die Blutzuckerkontrolle verfälschen. Die Dosis von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss eventuell angepasst werden.

Die Kapseln enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Der in der Kapselhülle enthaltene Farbstoff Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminooxidase-Hemmer (MAOI)

Irreversible nicht-selektive MAOI

Venlafaxin darf nicht in Kombination mit irreversiblen nicht-selektiven MAOI angewendet werden. Eine Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI beendet sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Reversibler selektiver MAO-A-Inhibitor (Moclobemid)

Aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms wird die Kombination von Venlafaxin mit einem reversiblen und selektiven MAOI, z.B. Moclobemid, nicht empfohlen. Nach einer Behandlung mit einem reversiblen MAO-Inhibitor kann vor Beginn einer Behandlung mit Venlafaxin eine Absetzperiode verwendet werden, die kürzer als 14 Tage ist. Es wird empfohlen, Venlafaxin mindestens 7 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem reversiblen MAOI abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Reversible nicht-selektive MAOI (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwacher reversibler und nicht-selektiver MAOI und sollte Patienten, die mit Venlafaxin behandelt werden, nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, bei denen ein MAOI kurz vor Beginn der Behandlung mit Venlafaxin bzw. Venlafaxin kurz vor Beginn der Behandlung mit einem MAOI abgesetzt wurde. Diese Nebenwirkungen umfassten Tremor, Myoklonus, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Schwindelgefühl und Fieber mit Merkmalen, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, Krampfanfälle sowie Todesfälle.

Serotonin-Syndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann unter Behandlung mit Venlafaxin ein Serotonin-Syndrom, ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten; insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, SNRI, Lithium, Sibutramin, Tramadol oder Johanniskraut [Hypericum perforatum]), von Arzneimitteln, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen (wie MAOI, z.B. Methylenblau), oder von Serotonin-Präkursoren (z.B. als Tryptophan-Ergänzungsmittel).

Wenn aus klinischen Gründen eine gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und einem SSRI, einem SNRI oder einem Serotoninrezeptor-Agonisten (Triptan) nötig ist, wird zu einer sorgfältigen Beobachtung des Patienten besonders zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen geraten. Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Serotonin-Präkursoren (z. B. Tryptophan-Ergänzungsmittel) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

ZNS-aktive Substanzen

Das Risiko der Anwendung von Venlafaxin in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Substanzen wurde nicht systematisch evaluiert. Daher ist Vorsicht ratsam, wenn Venlafaxin in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Substanzen eingenommen wird.

Ethanol

Es wurde gezeigt, dass Venlafaxin die durch Ethanol verursachte Beeinträchtigung geistiger und motorischer Fähigkeiten nicht verstärkt. Jedoch sollten wie bei allen ZNS-aktiven Substanzen die Patienten darauf hingewiesen werden, den Alkoholkonsum zu vermeiden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Venlafaxin

Ketoconazol (CYP_3A_4-Inhibitor)

In einer pharmakokinetischen Studie führte die Gabe von Ketoconazol bei CYP2D6-extensiven Metabolisierern (EM) bzw. schwachen Metabolisierern (poor metabolizer = PM) zu einer erhöhten AUC von Venlafaxin (70% bzw. 21% bei Probanden mit CYP2D6EM bzw. PM) und von 0- Desmethylvenlafaxin (33% bzw. 23% bei Probanden mit CYP_2D_6EM bzw. PM). Die gleichzeitige Anwendung von CYP_3A_4-Inhibitoren (z.B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin) und Venlafaxin kann die Spiegel von Venlafaxin und 0-Desmethylvenlafaxin erhöhen. Daher ist Vorsicht ratsam, wenn die Therapie eines Patienten gleichzeitig Venlafaxin

und einen CYP_3A_4-Inhibitor umfasst.

Wirkung von Venlafaxin auf andere Arzneimittel

Lithium

Ein Serotonin-Syndrom kann bei gleichzeitiger Anwendung von Venlafaxin und Lithium auftreten (siehe Serotonin-Syndrom).

Diazepam

Venlafaxin hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Diazepam und seinem aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam. Diazepam scheint die pharmakokinetischen Parameter von Venlafaxin oder 0-Desmethylvenlafaxin nicht zu beeinflussen. Es ist unbekannt, ob eine pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Interaktion mit anderen Benzodiazepinen besteht.

Imipramin

Venlafaxin beeinflusste die Pharmakokinetik von Imipramin und 2-Hydroxyimipramin nicht. Die AUC von 2-Hydroxydesipramin war dosisabhängig um das 2,5- bis 4,5-fache erhöht, wenn 75 mg bis 150 mg Venlafaxin täglich gegeben wurden. Imipramin beeinflusste die Pharmakokinetik von Venlafaxin und 0-Desmethylvenlafaxin nicht. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Gabe von Venlafaxin und Imipramin ist Vorsicht geboten.

Haloperidol

Eine pharmakokinetische Studie mit Haloperidol zeigte eine Abnahme der oralen Gesamtclearance um 42%, eine Zunahme der AUC um 70%, einen Anstieg von C_{max} um 88%, jedoch keine Änderung der Halbwertszeit für Haloperidol. Dies sollte bei gleichzeitig mit Haloperidol und Venlafaxin behandelten Patienten beachtet werden. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

Risperidon

Venlafaxin erhöhte die AUC von Risperidon um 50%, veränderte jedoch das pharmakokinetische Gesamtprofil des gesamten aktiven Anteils (Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon) nicht signifikant. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt. Metoprolol

Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Metoprolol bei gesunden Probanden in einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit beiden Arzneimitteln führte zu einer Erhöhung der Metoprolol-Plasmakonzentration um ca. 30-40% bei unveränderter Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten a-Hydroxy-Metoprolol. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für Patienten mit Bluthochdruck ist nicht bekannt. Metoprolol veränderte das pharmakokinetische Profil von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin nicht. Bei gleichzeitiger Gabe von Venlafaxin und Metoprolol ist Vorsicht geboten.

Indinavir

Eine pharmakokinetische Studie mit Indinavir zeigte eine Abnahme der AUC um 28% und eine Abnahme von C_{max} um 36% für Indinavir. Indinavir beeinflusste die Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin nicht. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Venlafaxin bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Venlafaxin darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Wie bei anderen Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren (SSRI/ SNRI) können bei Neugeborenen Absetzerscheinungen auftreten, wenn Venlafaxin bis zur oder kurz vor der Geburt angewendet wird. Manche Neugeborene, die Venlafaxin spät im dritten Trimenon exponiert waren, entwickelten Komplikationen, die eine Sondenernährung, eine Unterstützung der Atmung oder einen verlängerten Klinikaufenthalt erforderten. Solche Komplikationen können unmittelbar nach der Geburt auftreten.

Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen könnte. Obwohl in keinen Studien der Zusammenhang von PPHN und der Gabe von SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) untersucht wurde, kann bei Berücksichtigung des verwandten Wirkmechanismus (Hemmung der Wiederaufnahmen von Serotonin) das potentielle Risiko bei Anwendung von Venlafaxin nicht ausgeschlossen werden.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, falls die Mutter SSRI/SNRI in der späten Schwangerschaft angewendet hat: Irritabilität, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen und Schlafen. Diese Symptome können entweder für serotonerge Effekte oder für Expositions-Symptome sprechen. In der Mehrzahl der Fälle werden diese Komplikationen unmittelbar oder innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt beobachtet.

Stillzeit

Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es gibt Berichte nach Markteinführung von gestillten Säuglingen, die unter Weinen, Reizbarkeit und abnormen Schlafmustern litten. Es wurde auch Symptome in Übereinstimmung mit dem Absetzen von Venlafaxin nach dem Abstillen berichtet. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die Entscheidung,

ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Venlafaxin STADA fortgesetzt/abgesetzt werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Venlafaxin STADA für die Mutter getroffen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jedes psychoaktive Arzneimittel kann das Urteilsvermögen, das Denkvermögen und die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Daher sollte ein Patient, der Venlafaxin erhält, vor einer Einschränkung seiner Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder gefährliche Maschinen zu bedienen, gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten (> 1/10) in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und Schwitzen (einschließlich Nachtschweiß).

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen, geordnet nach Systemorganklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens, aufgeführt.

Die Häufigkeit ihres Auftretens ist definiert als: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, aplastische Anämie, Neutropenie und Panzytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit			Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrungszustand, Depersonalisation, Anorgasmie, Libidoabnahme, Nervosität, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Trauminhalte	Halluzinationen, Derealisation, Agitiertheit, Orgasmusstörungen (bei der Frau), Apathie, Hypomanie, Bruxismus	Manie	Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*, Delirium, Aggression **

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel-gefühl, Kopf-schmerz ***	Schläfrigkeit, Zittern, Parästhesien, erhöhter Muskeltonus	Akathisie/Psycho-Motorische Unru-he, Synkope, Myoklonus, gestörte Koordina-tion, Gleichgewichts-störungen, Dys-geusie	Krampfan-fälle	Malignes neurolepti-sches Syndrom (MNS), Serotonin-Syndrom, extrapyramidale Re-aktionen (einschließ-lich Dystonien und Dyskinesien), tardive Dyskinesie
Augenerkrankungen		Beeinträchtigung der Sehkraft, einschließ-lich verschwomme-nes Sehen, Mydriasis, Akkomodationsstö-rungen			Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Laby-rinths		Tinnitus			Vertigo
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie		Kammerflimmern, ventrikuläre Ta-chykardie (ein-schließlich Torsade de pointes)
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Vasodilatation (zu-meist Flush)	Orthostatische Hypotonie		Hypotonie, Blutungen (Schleim-hautblutungen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Me-diastinums		Gähnen	Dyspnoe		Pulmonale Eosino-philie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtro-ckenheit	Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung	Gastrointestinale Blutungen		Pankreatitis
Leber- und Gallener-krankungen					Hepatitis, Leberwertverände-rungen
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes	Hyperhyd-rose (ein-schließlich Nacht-schweiß)		Angioödem, Photosensitivität, Ekchymose, Ausschlag, Alopezie		Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun-gen					Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie (zumeist Harnverzögerung), Pollakiurie	Harnverhaltung	Harninkon-tinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störungen der Menst-ruation verbunden mit verstärkter Blutung oder irregulärer Blu-tung (z.B. Menorrha-gie, Metrorrhagie) Ejakulationsstörun-			

		gen, erektile Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Erschöpfung, Schüttelfrost			
Untersuchungen		Erhöhte Cholesterinwerte	Gewichtzunahme, Gewichtsabnahme		EKG QT-Verlängerung, verlängerte Blutungsdauer, Erhöhung des Prolaktinspiegels

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Venlafaxin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

** Siehe Abschnitt 4.4

*** In gepoolten klinischen Studien war die Häufigkeit von Kopfschmerz unter Venlafaxin und Placebo ähnlich.

Das Absetzen von Venlafaxin führt (insbesondere wenn es abrupt geschieht) häufig zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen und Grippe-Syndrom sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Venlafaxin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ähnelte das Nebenwirkungsprofil von Venlafaxin (in placebokontrollierten klinischen Studien) bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) dem bei Erwachsenen. Wie bei Erwachsenen wurden verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Blutdruckanstieg und erhöhte Cholesterinwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In pädiatrischen klinischen Studien wurde die Nebenwirkung Suizidgedanken beobachtet. Es wurde vermehrt über Feindseligkeit und, speziell bei Major Depression, über Selbstverletzung berichtet.

Insbesondere wurden die folgenden Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten beobachtet: Bauchschmerzen, Agitiertheit, Dyspepsie, kleinflächige Hautblutungen, Nasenbluten und Myalgie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Seit Markteinführung wurde über Überdosierung von Venlafaxin vor allem in Verbindung mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet. Die am häufigsten bei Überdosierung berichteten Ereignisse umfassen Tachykardie, Änderungen des Bewusstseinsgrades (von Schläfrigkeit bis Koma), Mydriasis, Krampfanfälle und Erbrechen. Weitere berichtete Ereignisse schließen elektrokardiographische Veränderungen (z.B. Verlängerung der QT- und QRS-Strecke, Schenkelblock), Kammertachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall, Schwindel und Todesfälle ein.

In publizierten retrospektiven Studien wird berichtet, dass eine Überdosierung von Venlafaxin mit einem im Vergleich zu SSRI höheren und im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva niedrigeren Risiko für einen tödlichen Ausgang assoziiert sein kann. Epidemiologische Studien zeigten, dass mit Venlafaxin behandelte Patienten eine höhere Belastung mit Suizid-Risikofaktoren aufwiesen als mit SSRI behandelte Patienten. Inwieweit der Befund des erhöhten Risikos für einen tödlichen Ausgang der Toxizität von Venlafaxin bei Überdosierung bzw. irgendeinem Merkmal der mit Venlafaxin behandelten Patienten beigemessen werden kann, ist unklar. Verschreibungen von Venlafaxin sollten in der kleinsten, mit einer guten Patientenführung zu vereinbarenden Packungsgröße des Arzneimittels erfolgen, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren.

Empfohlene Therapie

Empfohlen werden die allgemein üblichen unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen; Herzrhyth-

mus und Vitalparameter sind zu überwachen. Wenn die Gefahr einer Aspiration besteht, wird das Herbeiführen von Erbrechen nicht empfohlen. Eine Magenspülung kann angezeigt sein, wenn sie frühzeitig erfolgt, oder bei Patienten mit Intoxikationserscheinungen. Auch durch Anwendung von Aktivkohle kann die Resorption des Wirkstoffs begrenzt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämoperfusion und Blutaustauschtransfusion sind wahrscheinlich ohne Nutzen. Spezifische Gegenmittel für Venlafaxin sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva
ATC-Code: N06AX16

Für den antidepressiven Wirkmechanismus von Venlafaxin beim Menschen wird angenommen, dass er mit einer Erhöhung der Neurotransmitteraktivität im Zentralnervensystem assoziiert ist. Präklinische Studien zeigten, dass Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) Inhibitoren der neuronalen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme sind. Venlafaxin inhibiert außerdem die Dopamin-Wiederaufnahme schwach. Venlafaxin und sein aktiver Metabolit reduzieren die ß-adrenerge Ansprechbarkeit bei Einzelgabe (Einzeldosis) und bei chronischer Gabe. Venlafaxin und ODV sind sich in Bezug auf ihre Gesamtwirkung auf die Neurotransmitter-Wiederaufnahme und die Rezeptorbindung sehr ähnlich.

Venlafaxin zeigt im Nagerhirn praktisch keine Affinität zu muskarinischen, H_i-histaminergen oder aiadrenergen Rezeptoren in vitro. Eine pharmakologische Aktivität an diesen Rezeptoren kann mit verschiedenen mit anderen Antidepressiva beobachteten Nebenwirkungen, z.B. anticholinergen, sedierenden und kardiovaskulären Nebenwirkungen, in Verbindung gebracht werden.

Venlafaxin weist keine inhibitorische Aktivität für Monoaminooxidase (MAOI) auf In-vitro-Studien zeigten, dass Venlafaxin praktisch keine Affinität zu Opiat- oder Benzodiazepinsensitiven Rezeptoren aufweist.

Episoden einer Major Depression

Die Wirksamkeit von schnell freisetzendem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in fünf randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Kurzzeitstudien von vier bis sechs Wochen Dauer mit Dosen bis zu 375 mg/Tag nachgewiesen. Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in zwei placebokontrollierten Kurzzeitstudien von acht bzw. zwölf Wochen Dauer und einem Dosisbereich von 75 bis 225 mg/Tag nachgewiesen.

In einer länger dauernden Studie erhielten erwachsene ambulante Patienten, welche in einer achtwöchigen offenen Studie auf retardiertes Venlafaxin (75, 150 oder 225 mg) angesprochen hatten, randomisiert die gleiche Dosis an retardiertem Venlafaxin oder Placebo und wurden über bis zu 26 Wochen hinweg auf ein Rezidiv beobachtet.

In einer zweiten Langzeitstudie wurde die Wirksamkeit von Venlafaxin zur Prävention rezidivierender depressiver Episoden über einen Zeitraum von 12 Monaten in einer placebokontrollierten doppelblinden klinischen Studie mit erwachsenen ambulanten Patienten mit rezidivierenden Episoden einer Major Depression, die in der vorigen depressiven Episode auf eine Behandlung mit Venlafaxin (100 bis 200 mg/ Tag, in zwei Teildosen am Tag) angesprochen hatten, nachgewiesen.

Generalisierte Angststörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der Generalisierten Angststörung wurde in zwei achtwöchigen placebocontrollierten Studien mit fixer Dosierung (75 bis 225 mg/Tag), einer sechsmonatigen placebokontrollierten Studie mit fixer Dosierung (75 bis 225 mg/Tag) und einer sechsmonatigen, placebokontrollierten Studie mit flexibler Dosierung (37,5, 75 und 150 mg/Tag) an erwachsenen ambulanten Patienten nachgewiesen.

Während Belege für eine Überlegenheit über Placebo auch für die Dosis von 37,5 mg/Tag vorlagen, war diese Dosis nicht so konsistent wirksam wie die höheren Dosierungen

Soziale Angststörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der Sozialen Angststörung wurde in vier doppelblinden, zwölfwöchigen, multizentrischen, placebokontrollierten Studien im Parallelgruppen-Vergleich mit flexibler Dosierung und einer doppelblinden, sechsmonatigen, placebokontrollierten Studie im Parallelgruppen-Vergleich mit fixer/flexibler Dosierung mit erwachsenen ambulanten Patienten nachgewiesen. Die Patienten erhielten Dosen im Bereich von 75 bis 225 mg/Tag. Es gab keine Belege für eine höhere Wirksamkeit in der Gruppe mit 150 bis 225 mg/Tag, verglichen mit der Gruppe mit 75 mg/Tag in der sechsmonatigen Studie.

Panikstörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der Panikstörung wurde in zwei doppelblinden, zwölfwöchigen, multizentrischen, placebokontrollierten Studien mit erwachsenen ambulanten Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie nachgewiesen. Die Initialdosis in Studien bei Panikstörung betrug 37,5 mg/Tag über 7 Tage. Die Patienten erhielten dann fixe Dosierungen von 75 oder 150 mg/Tag in der einen Studie und 75 oder 225 mg/Tag in der anderen Studie.

Außerdem wurde die Wirksamkeit nachgewiesen in einer doppelblinden, placebokontrollierten, Langzeitstudie im Parallelgruppen-Vergleich zur Langzeitsicherheit, Wirksamkeit und Rezidivprophylaxe mit erwachsenen ambulanten Patienten, welche auf eine offene Behandlung angesprochen hatten. Die Patienten erhiel-

ten weiterhin die gleiche Dosis retardierten Venlafaxins, die sie am Ende der offenen Phase eingenommen hatten (75, 150 oder 225 mg).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Venlafaxin unterliegt einer erheblichen Metabolisierung, primär zum aktiven Metaboliten 0-Desmethylvenlafaxin (ODV). Die durchschnittlichen Plasmahalbwertszeiten mit Standardabweichung betragen 5 ± 2 Stunden bei Venlafaxin bzw. 11 ± 2 Stunden bei ODV. Die Steady-State-Konzentrationen von Venlafaxin und ODV werden innerhalb von 3 Tagen nach oraler Mehrfachgabe erreicht. Venlafaxin und ODV zeigen eine lineare Kinetik im Dosisbereich von 75 mg und 450 mg/Tag.

Resorption

Mindestens 92% des Venlafaxins wird nach Gabe oraler Einzelgaben von schnell freisetzendem Venlafaxin resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt aufgrund des präsystemischen Metabolismus bei 40% bis 45%. Nach Gabe von schnell freisetzendem Venlafaxin treten die Plasmaspitzenkonzentrationen von Venlafaxin und ODV innerhalb von 2 bzw. 3 Stunden auf Nach Gabe von Venlafaxin-Retardkapseln werden die Plasmaspitzenkonzentrationen von Venlafaxin und ODV innerhalb von 5,5 bzw. 9 Stunden erreicht. Werden gleiche Venlafaxin-Dosen entweder als schnell freisetzende Tablette oder als Retardkapsel angewendet, sorgt retardiertes Venlafaxin für eine geringere Geschwindigkeit, aber das gleiche Ausmaß der Resorption wie die schnell freisetzende Tablette. Nahrung beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Venlafaxin oder ODV nicht.

Verteilung

Venlafaxin und ODV werden in therapeutischen Konzentrationen minimal an menschliche Plasmaproteine gebunden (zu 27% bzw. 30%). Das Verteilungsvolumen von Venlafaxin beträgt im Steady State 4,4 ± 1,61/kg nach intravenöser Gabe.

Biotransformation

Venlafaxin wird in der Leber extensiv metabolisiert. In-vitro- und in-vivo-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin zu seinem aktiven Hauptmetaboliten ODV durch CYP_2D_6 verstoffwechselt wird. In-vitro- und in-vivo-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin durch CYP_3A_4 zu einem weniger aktiven Nebenmetaboliten, N-Desmethylvenlafaxin, verstoffwechselt wird. In-vitro- und in-vivo-Studien zeigen, dass Venlafaxin selbst ein schwacher Inhibitor des CYP_2D_6 ist. Venlafaxin inhibierte CYP_iA_2, CYP_2C_9 und CYP_3A_4 nicht.

Elimination

Venlafaxin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Etwa 87% einer Venlafaxindosis werden innerhalb von 48 Stunden im Urin entweder als unverändertes Venlafaxin (5%), als unkonjugiertes ODV (29%), als konjugiertes ODV (26%) oder als weitere inaktive Nebenmetaboliten (27%) ausgeschieden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance (+- Standardabweichung) von Venlafaxin bzw. ODV im steady-state ist 1,3 ± 0,61/h/kg bzw. 0,4 ± 0,2 l/ h/kg.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Alter und Geschlecht haben keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venlafaxin und ODV.

Extensive/Schwache CYP2D6-Metabolisierer

Die Venlafaxin-Plasmakonzentrationen sind bei schwachen CYP_2D_6-Metabolisierern höher als bei extensiven Metabolisierern. Da die Gesamtexposition (AUC) von Venlafaxin und ODV bei schwachen und extensiven Metabolisierern ähnlich ist, besteht keine Notwendigkeit für unterschiedliche Venlafaxin-Dosierungsschemata bei diesen beiden Gruppen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Probanden mit Child-Pugh A (leichte Leberfunktionsstörung) und Child-Pugh B (mäßige Leberfunktionsstörung) waren die Halbwertszeiten von Venlafaxin und ODV im Vergleich zu normalen Patienten verlängert. Die orale Clearance sowohl von Venlafaxin als auch von ODV war vermindert. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität beobachtet. Es liegen limitierte Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Dialyse-Patienten war die Eliminationshalbwertszeit von Venlafaxin im Vergleich zu normalen Probanden um etwa 180% verlängert und die Clearance um etwa 57% vermindert, während die ODV-Eliminationshalbwertszeit um etwa 142% verlängert und die Clearance um etwa 56% vermindert war. Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion und bei dialysepflichtigen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit Venlafaxin an Ratten und Mäusen wurden keine kanzerogenen Wirkungen beobachtet. Venlafaxin erwies sich in verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Tests als nicht mutagen.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Ratten ein vermindertes Körpergewicht der Jungtiere, einen Anstieg der Fehlgeburten und einen Anstieg der Todesfälle bei Jungtieren während der ersten 5 Tage des Säugens. Die Ursache für diese Todesfälle ist nicht bekannt. Diese Effekte traten bei 30 mg/kg/Tag auf, dem 4-fachen einer täglichen Venlafaxin-Dosis von 375 mg beim Menschen (auf Basis mg/kg).

Die no-effect-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3-fache der menschlichen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männliche und weibliche Ratten ODV exponiert wurden. Diese Exposition entsprach etwa dem Ein- bis Zweifachen einer Venlafaxindosis von 375 mg/Tag beim Menschen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Venlafaxin STADA 75 mg:

Kapselinhalt:

Zuckerpellets (enthalten Saccharose), Ethylcellulose (E462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Dibutylsebacat, Ölsäure, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid.

Kapselhülle:

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe: Gelborange S (E110), Chinolingelb (E104), Titandioxid (E171).

Venlafaxin STADA 150 mg:

Kapselinhalt:

Zuckerpellets (enthalten Saccharose), Ethylcellulose (E462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Dibutylsebacat, Ölsäure, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid.

Kapselhülle:

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe: Gelborange S (E110), Chinolingelb (E104), Patentblau (E131), Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Venlafaxin STADA 75 mg Retardkapseln:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 und 120 Kapseln in Blisterpackungen (PVC/Aluminium). 50 und 100 Kapseln in HDPE Flaschen mit HDPE Drehverschluss und einem Beutel Silica- Gel (Trocknungsmittel).

Venlafaxin STADA 150 mg Retardkapseln:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 und 120 Kapseln in Blisterpackungen (PVC/Aluminium). 50 und 100 Kapseln in HDPE Flaschen mit HDPE Drehverschluss und einem Beutel Silica- Gel (Trocknungsmittel).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–27831

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. November 2008 / 6. Jänner 2013

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.