Venaxibene 150 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 150 mg Venlafaxin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 5,7 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Runde, bikonvexe, weiße bis gebrochen weiße Tablette mit einem kleinen Loch auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Behandlung von Episoden einer Major Depression.
– Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe).
– Behandlung der sozialen Angststörung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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.

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Bei älteren Patienten wird keine spezifische Dosisanpassung von Venlafaxin allein aufgrund des Alters für erforderlich gehalten. Jedoch sollte die Behandlung älterer Personen 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.

Kinder und Jugendliche

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.

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.

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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die Venlafaxin-Retardtabletten mit einer Mahlzeit täglich etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Tabletten müssen ganz mit Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden.

Die Retardtablette gibt den Wirkstoff frei, wobei sie ihre Hülle während des gesamten Verdauungsprozesses beibehält und intakt über die Faeces ausgeschieden wird.

Patienten, die mit Venlafaxin-Tabletten behandelt werden, können auf Venlafaxin-Retardtabletten mit der am besten entsprechenden Tagesdosis umgestellt werden. Beispielsweise können Venlafaxin-Tabletten 37,5 mg zweimal täglich auf Venlafaxin-Retardtabletten 75 mg einmal täglich umgestellt werden. Individuelle Dosisanpassungen können erforderlich 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

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt.

Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Venaxibene verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, solle im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Kinder und Jugendliche

Venaxibene 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 ein Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, unter Behandlung mit Venlafaxin auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptanen, SSRI, SNRI, Lithium, Sibutramin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon und Pentazocin), von Arzneimitteln, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen (MAO-Inhibitoren z.B. Methylenblau), mit Serotonin-Präkursoren (wie beispielsweise Tryptophansupplemente) oder von Antipsychotika oder anderen Dopamin-Antagonisten (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 Serotonin-Syndrom in seiner schwersten Form kann dem Malignen Neuroleptischen Syndrom (NMS) ähnlich sein, welches Hyperthermie, Muskelrigidität, autonome Instabilität mit möglichen schnellen Fluktuationen der Vitalparameter und Veränderungen des mentalen Status einschließt.

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und anderen Substanzen, die das serotonerge und/oder dopaminerge Neurotransmitter-System beeinflussen können, medizinisch erforderlich ist, wird zu einer sorgfältigen Überwachung des Patienten geraten, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Serotonin-Präkursoren (wie z.B. Tryptophan- Ergänzungsmittel) wird nicht empfohlen.

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 Fälle von QT_C-Verlängerung, Torsade de Pointes (TdP), ventrikuläre Tachykardie und tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Venlafaxin, insbesondere bei Überdosierung oder bei Patienten mit Risikofaktoren für QT_C- Verlängerung/TdP, 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. Blutungen aufgrund der Anwendung von SSRIs und SNRIs reichen von Ekchymosen, Hämatomen, Epitaxen und Petechien bis zu gastrointestinalen und lebensbedrohlichen Blutungen. Das Risiko für Blutungen 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 eingestellten 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.
Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung
Absetzreaktionen 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 Absetzreaktionen 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 glykämische Kontrolle beeinflussen. Die Dosierung von Insulin und/oder oraler Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden.
Möglichkeit einer gastrointestinalen Obstruktion
Da die Venaxibene Retardtablette nicht verformbar ist und die Form im Gastrointestinaltrakt (GI) nicht merkbar verändert, sollte diese gewöhnlich Patienten mit bestehender schwerer GI Verengung (pathologisch oder iatrogen) oder Patienten mit Dysphagie zw. deutlichen Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten verabreicht werden. Es gibt seltene Berichte über obstruktive Symptome bei Patienten mit bekannten Strikturen im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln in nicht verformbaren Retardformulierungen.
Aufgrund der Retardform der Tablette sollten Venaxibene Retradtabletten nur bei Patienten angewendet werden, die in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken (siehe Abschnitt 4.2).
Medikamenten-Wechselwirkungen mit Labortests
Falsch-positive Urin Immunoassay-Screeningtests für Phencyclidin (PCP) und Amphetamin wurden bei Patienten unter Venlafaxinbehandlung berichtet. Dies ergibt sich anhand mangelnder Spezifität der Screeningtests. Falsch-positive Testresultate sind für mehrere Tage nach Absetzen der Behandlung mit Venlafaxin zu

erwarten. Durch weitere Bestätigungstests, wie der Gaschromatographie / Massenspektrometrie, kann Venlafaxin von PCP und Amphetaminen unterschieden werden.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten; insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, SNRI, Lithium, Sibutramin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon und Pentazocin), von Arzneimitteln, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen (wie etwa MAOI, z.B. Methylenblau), von Serotonin-Präkursoren (z.B. als Tryptophan-Supplemente) oder von Antipsychotika oder anderen Dopamin Antagonisten (siehe Abschnitt 4.3 und 4,4).
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.

Arzneimittel, welche das QT Intervall verlängern

Das Risiko für QTc Verlängerung und/oder ventrikuläre Arrhythmien (z.B. TdP) ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QTc Intervall verlängern, erhöht. Eine gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
In diesem Zusammenhang relevante Arzneimittelklassen schließen ein:

- Klasse Ia und III Antiarrhythmika (z.B. Quinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin)
- Einige Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin)
- Einige Antihistaminika
- Einige Quinolon-Antibiotika (z.B. Moxifloxacin)

Die oben angeführte Liste ist nicht vollständig und auch jedes andere Arzneimittel, welches bekanntermaßen das QT Intervall signifikant verlängern kann, soll vermieden werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Venlafaxin

Ketoconazol (CYP3A4-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 CYP2D6 EM bzw. PM) und von O- Desmethylvenlafaxin (33 % bzw. 23 % bei Probanden mit CYP2D6 EM bzw. PM). Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin) und Venlafaxin kann die Spiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin erhöhen. Daher ist Vorsicht ratsam, wenn die Therapie eines Patienten gleichzeitig Venlafaxin und einen CYP3A4-Inhibitor umfasst.

Wirkung von Venlafaxin auf andere Arzneimittel

Arzneimittel,die durch Cytochrom P450 Isoenzyme metabolisiert werden

In-vivo Studien zeigen, dass Venlafaxine in relative schwacher Inhibitor von CYP2D6 ist. Venlafaxin hemmt in-vivo nicht CYP3A4 (Alprazolam und Carbamazepin), CYP1A2 (Coffein) und CYP2C9 (Tolbutamid) oder CYP2C19 (Diazepam).

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 O-Desmethylvenlafaxin nicht zu beeinflussen. Es ist unbekannt, ob eine pharkokinetische 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 4,5fache erhöht, wenn 75 mg bis 150 mg Venlafaxin täglich gegeben wurden. Imipramin beeinflusste die Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-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 Cmax 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 α-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 Cmax um 36 % für Indinavir. Indinavir beeinflusste die Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin nicht. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

Orale Kontrazeptiva

In post-Marketing Erfahrungen wurden bei Personen, die während der Venlafaxin-Therapie orale Kontrazeptiva einnahmen, ungeplante Schwangerschaften berichtet. Es gibt keine eindeutigen Beweise, dass diese Schwangerschaften aus einer Wechselwirkung mit Venlafaxin resultieren. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit hormonalen Kontrazeptivw durchgeführt.

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 Venaxibene 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. Nach Markteinführung wurde von gestillten Kindern berichtet, die mit Schreien, Irritabilität und abnormalen Schlafensmuster reagierten. Auch wurden nach Beenden des Stillens Symptome beobachtet, die vergleichbar zu Absetzreaktionen waren. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Venaxibene fortgesetzt/abgesetzt werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Venaxibene 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 führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten (> 1/10) in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Mundtrockenheit und Schwitzen (einschließlich Nachtschweiß).
Im Folgenden sind die Nebenwirkungen, geordnet nach Organklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens, aufgeführt.
Die Häufigkeit ihres Auftretens ist definiert als:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥1/10.000 bis < 1/1.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Häufigkeit nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie, Blutbildveränderungen (einschließlich Agranulozytose, aplastische Anämie, Neutropenie, Panzytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Verminderter Appetit			Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrungszu-stand, Depersonalisati-on, Anorgasmie,	Halluzinationen Derealisation Agitiertheit Orgasmusstörun-	Manie	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten* Delirium,

		Libidoabnahme, Nervosität, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Trauminhalte	gen (bei der Frau), Apathie Hypomanie Bruxismus		Aggression**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz*	Schläfrigkeit, Zittern, Parästhesien, Sedierung, erhöhter Muskeltonus	Akathisie/ Psychomotorische Unruhe, Synkope, Myoklonus, gestörte Koordination, Gleichgewichts-störungen Dysgeusie	Krampfan-fälle,	Malignes neuroleptisches Syndrom (NMS), Serotonin-Syndrom, extrapyramidale Erkrankungen, einschließlich Dystonien und Dyskinesien tardive Dyskinesie
Augenerkrankungen		Beeinträchtigung der Sehkraft, einschließlich verschwomme-nes Sehen, Mydriasis, Akkommodati-onsstörungen			Engwinkel-Glaukom
Erkrankunen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			Vertigo
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie		Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie (einschließlich T orsade de pointes)
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Vasodilatation (zumeist Flush)	Orthostatische Hypotonie		Hypotonie, Blutungen (Schleimhaut-blutungen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	Dyspnoe		Pulmonale Eosinophilie
Gastrointestinal-system	Übelkeit, Mundtrocken-heit	Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung	Gastrointestinale Blutungen		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, Leberwert-veränderungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Hyperhidrose (einschließlich Nachtschweiß)		Angioödem, Lichtüber-empfindlichkeits-reaktion, Ekchymose, Ausschlag, Alopezie		Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Toxische epidermale Nekrolyse, Pruritus, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie (zumeist Harnverzögerung), Pollakisurie	Harnverhaltung	Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menstruationsstörungen verbunden mit verstärkter oder irregulärer Blutung (z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie), Ejakulationsstörungen, Orgasmusstörungen (beim Mann), erektile Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Erschöpfung, Schüttelfrost			
Untersuchungen		Erhöhte Cholesterinwerte	Gewichtszunahme Gewichtsabnahme		EKG QT Verlängerung, verlängerte Blutungsdauer, Prolaktinspiegel-Erhöhung

* Fallberichte von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

** Siehe Abschnitt 4.4

*** In gepoolten klinischen Studien betrug die Häufigkeit von Kopfschmerz 30,3 % unter Venlafaxin verglichen mit 31,3 % unter Placebo.

Das Absetzen von Venlafaxin führt (insbesondere wenn es abrupt geschieht) häufig zu Absetzreaktionen. 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

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; Herzrhythmus 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, H1-histaminergen oder α1-adrenergen 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.

Soziale Angststörung

Die Wirksamkeit von redardiertem Venlafaxin zur Behandlung der Sozialen Angststörung wurde in vier dop-

pelblinden, 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Venlafaxin unterliegt einer erheblichen Metabolisierung, primär zum aktiven Metaboliten O-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 ± 1,6 l/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 CYP2D6 verstoffwechselt wird. In vitro- und in-vivo-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin durch CYP3A4 zu einem weniger aktiven Nebenmetaboliten, N-Desmethylvenlafaxin, verstoffwechselt wird. In-vitro- und in-vivo-Studien zeigen, dass Venlafaxin selbst ein schwacher Inhibitor des CYP2D6 ist. Venlafaxin inhibierte CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 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 ± 0,6 l/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 CYP2D6-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 4fachen einer täglichen Venlafaxin-Dosis von 375 mg beim Menschen (auf Basis mg/kg). Die no-effect-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3fache 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

Tablettenkern:
Mannitol (E 421)
Povidon K-90
Macrogol 400
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Celluloseacetat
Macrogol 400
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC-Polychlorotrifluoroethylen/Aluminium-Blisterpackung:
Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
HDPE-Flasche:
Nicht über 30° C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Polychlorotrifluoroethylen/Aluminium-Blisterpackung: Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 und 500 (Klinikpackung) Retardtabletten.
HDPE-Flaschen mit im Stopfen enthaltenen Trockenmittel Silicagel: Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 und 500 (Klinikpackung) Retardtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–28641

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. September 2009 / 11. Juni 2014

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.