

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venlafaxin Aristo 225 mg Retardkapseln, Hartkapseln, retardiert

Wirkstoff: Venlafaxin (als Hydrochlorid)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 225 mg Venlafaxin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 0,0214 mg Azorubin (E 122).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert.

Opak-pinkfarbene Hartgelatinekapselformen der Größe „00“ mit breiten und schmalen ringförmigen blauen Streifen auf Kapselober- und -unterteil, die mit Mini-Tabletten gefüllt sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression

Behandlung der generalisierten Angststörung.

Behandlung der sozialen Angststörung.
 Behandlung der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.

4.2 Dosierung und Art 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 Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression die gleiche Dosis wie die, die während der aktuellen Episode angewendet wurde.

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

Generalisierte Angststörungen

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 Dosis 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 sieben Tage lang 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 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.

Patienten, die mit Venlafaxin-Tabletten behandelt werden, können auf retardierte Venlafaxin-Kapseln mit der am besten entspre-

chenden 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.

Absetzerscheinungen bei Beendigung einer Behandlung mit Venlafaxin

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung sollte vermieden werden. Bei Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin sollte die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1–2 Wochen reduziert werden, um das Risiko von Entzugserscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Treten nach einer Dosisreduktion oder bei Beendigung der Behandlung Symptome auf, die nicht toleriert werden können, sollte eine erneute Verordnung der ursprünglichen Dosierung erwogen werden. Anschließend kann der Arzt mit der allmählichen Dosisreduzierung in nunmehr kleineren Schritten fortfahren.

Besondere Patientengruppen

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 angewendet werden und die Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, wenn eine Dosiserhöhung erforderlich ist.

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 keine hinreichenden Daten für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Vorsicht ist geboten und eine Dosisreduktion um mehr als 50 % sollte in Betracht gezogen 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 bei 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.

Kinder und Jugendliche

Venlafaxin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Kontrollierte klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen mit einer Major Depression konnten eine Wirksamkeit nicht demonstrieren und stützen die Anwendung 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 unter 18 Jahren wurden bisher nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die retardierten Venlafaxin-Kapseln mit einer Mahlzeit jeden Tag etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Kapseln müssen im Ganzen mit Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Azorubin (E 122) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI für mindestens 14 Tage 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 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 Placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte bei Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Behandlung mit Venlafaxin 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.

Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit Venlafaxin kann ein Serotonin-Syndrom, ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Status (z. B. Agitiertheit, 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 ähneln, das Hyperthermie, Muskelsteife, autonome Instabilität mit möglicherweise raschen Schwankungen von Vitalparametern und Änderungen des seelischen Zustands umfasst.

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. Nach Markteinführung wurde über einige Fälle von stark erhöhtem Blutdruck berichtet, der eine sofortige Behandlung erforderte. Alle Patienten sollten sorgfältig auf Bluthochdruck 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, de-

ren Gesundheitszustand durch eine Erhöhung der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.

Herzerkrankung und Risiko einer Arrhythmie

Venlafaxin wurde nicht bei Patienten mit noch nicht lange zurückliegendem Myokardinfarkt oder nicht stabiler Herzerkrankung evaluiert. Daher sollte es bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Seit Markteinführung wurde bei Anwendung von Venlafaxin über Fälle von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes (TdP), ventrikulären Tachykardien und tödlich verlaufenden Herzrhythmusstörungen berichtet, insbesondere bei Überdosierung oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung/TdP. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte abgewogen werden, bevor Venlafaxin Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen oder QTc-Verlängerung verordnet wird.

Krampfanfälle

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

Hyponatriämie

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

Abnorme Blutungen

Arzneimittel, welche die Serotoninaufnahme inhibieren, können zu einer reduzierten Thrombozyten-Funktion führen. Blutungen, die mit der SSRI und SNRI Anwendung assoziiert sind, reichen von Ekchymosen, Hämatomen, Epistaxis und Petechien bis hin zu gastrointestinalen und lebensbedrohlichen Blutungen. Das Risiko von Blutungen kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Venlafaxin sollte bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich auf Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer 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. Bei Langzeitbehandlung sollte die Messung der Cholesterinspiegel im Serum in Erwägung gezogen werden.

Gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen zur Gewichtsreduktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Venlafaxin in Kombination mit Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion ein-

schließlich Phentermin, sind nicht erwiesen. Eine Kombination von Venlafaxin mit Arzneimitteln zur Gewichtsabnahme wird nicht empfohlen. Venlafaxin ist weder allein noch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion angezeigt.

Manie/Hypomanie

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

Beendigung der Behandlung

Bei Beendigung der Behandlung treten häufig Absetzerscheinungen auf, insbesondere wenn die Beendigung plötzlich erfolgt (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 Absetzerscheinungen 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 manchen Patienten können sie aber auch schwerwiegend sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach dem Ende 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 aber 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 Akathisie in Verbindung gebracht, was durch subjektiv unangenehme oder belastende Ruhelosigkeit und Bewegungsdrang zum Ausdruck kommt und oft mit der Unfähigkeit, stillzusitzen oder stillzustehen, einhergeht. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am

wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann sich eine Dosiserhöhung nachteilig auswirken.

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 durch die Behandlung mit SSRI oder Venlafaxin die Blutzuckereinstellung beeinflusst sein. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden.

Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen

Bei Patienten, die Venlafaxin eingenommen haben, wurden falsch-positive Urin-Immunoassay-Screening-Tests für Phencyclidin (PCP) und Amphetamin berichtet. Dies liegt an der mangelnden Spezifität der Screening-Tests. Falsch positive Testergebnisse können bis mehrere Tage nach Absetzen der Venlafaxin-Therapie auftreten. Bestätigungstests wie Gaschromatographie/Massenspektrometrie können PCP und Amphetamin von Venlafaxin unterscheiden.

Venlafaxin Aristo Hartkapseln, retardiert enthalten Sphäroide, die den Wirkstoff langsam in den Verdauungstrakt abgeben. Der unlösliche Anteil dieser Sphäroide wird ausgeschieden und kann in den Fäzes sichtbar sein.

Retardierte Venlafaxin enthält Azorubin (E 122).

Azorubin (E 122) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Venlafaxin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizid Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) und Feindseligkeit (überwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Irreversible nicht-selektive MAO-Hemmer

Venlafaxin darf nicht in Kombination mit irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmern angewendet werden. Die Behandlung mit Venlafaxin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer

begonnen werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer beendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Reversible, selektive MAO-Hemmer (Moclobemid)

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

Reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

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

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

Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit Venlafaxin kann 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, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Petidin, Methadon und Pentazocin), von Arzneimitteln, die den Serotonin- Stoffwechsel beeinträchtigen (z. B. MAO-Hemmer wie Methylenblau), von Serotonin-Präkursoren (z. B. als Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (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 geboten, 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. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, den Alkoholkonsum zu vermeiden.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Das Risiko für eine QTc-Verlängerung und/oder ventrikuläre Arrhythmien (z. B. TdP) ist bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern, erhöht. Die gleichzeitige Gabe von solchen Arzneimitteln sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den relevanten Wirkstoffklassen gehören:

- Klasse Ia- und III-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin)
- Einige Makrolide (z. B. Erythromycin)
- Einige Antihistaminika
- Einige Chinolon-Antibiotika (z. B. Moxifloxacin)

Diese Liste ist nicht vollständig und andere Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall deutlich verlängern, sollten vermieden werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Venlafaxin

Ketoconazol (CYP3A4-Hemmer)

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 geboten, wenn die Therapie eines Patienten gleichzeitig Venlafaxin und einen CYP3A4-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 O-Desmethylvenlafaxin nicht zu beeinflussen. Es ist nicht bekannt, 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 O-Desmethylvenlafaxin nicht. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Gabe von Venlafaxin und Imipramin ist Vorsicht geboten.

Haloperidol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Venlafaxin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Venlafaxin darf bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Bei Neugeborenen können Entzugserscheinungen 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 Sonden-

ernährung, eine Unterstützung der Atmung oder einen verlängerten Klinikaufenthalt erforderten. Solche Komplikationen können unmittelbar nach der Geburt auftreten.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit SSRI und dem Auftreten von PPHN untersucht haben, kann dieses potentielle Risiko für Venlafaxin nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, falls die Mutter SSRI/SSRI 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 dessen aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es gibt Post-Marketing-Berichte von gestillten Kleinkindern, die Schreien, Unruhe und anormales Schlafverhalten zeigten. Symptome, wie sie beim Absetzen von Venlafaxin auftreten, wurden ebenfalls nach 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 fortgesetzt/abgesetzt werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Venlafaxin 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).

Nebenwirkungen werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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).

Siehe Tabelle

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 Ereignisse leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einzelnen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Venlafaxin, wenn sie nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4), ausschleichend durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden.

Azorubin (E 122) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 vermindertes 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, Unruhe, 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

dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Web-site: www.bfarm.de 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 Behandlung

Es werden die allgemein üblichen unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen empfohlen. 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, Hämooperation und Blutaustauschtransfusion sind wahrscheinlich ohne Nutzen. Spezifische Gegenmittel für Venlafaxin sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; 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 β-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 Rattenhirn praktisch keine Affinität zu muskarinischen, cholinergen, 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 Monoaminoxidase (MAO) auf.

In-vitro-Studien zeigten, dass Venlafaxin praktisch keine Affinität zu Opiat- oder Benzodiazepin-sensitiven 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)

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, aplastische Anämie, Neutropenie, Pancytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit			Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depersonalisation, Anorgasmie, Libidoabnahme, Nervosität, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Traum inhalte	Halluzinationen, Derealisation, Agitiertheit, Orgasmusstörungen (bei der Frau), Apathie, Hypomanie, Bruxismus	Manie	suizidale Gedanken*, suizidales Verhalten*, Delirium, Aggression**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz***	Schläfrigkeit, Zittern, Parästhesien, Hypertonus	Akathisie/ psychomotorische Unruhe, Synkope, Myoklonus, beeinträchtigte Koordination, beeinträchtigte Balance, Geschmacksveränderungen	Krampfanfälle	malignes neuroleptisches Syndrom (MNS), Serotonin-Syndrom, extrapyramidale Störungen einschließlich Dystonien und Dyskinesien, tardive Dyskinesie
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, Mydriasis, Akkommodationsstörungen			Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			Drehschwindel
Herzkrankungen		Palpitationen	Tachykardie		Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie (einschließlich Torsade de Pointes)
Gefäßerkrankungen		Blutdruckanstieg, Vasodilatation (meist Hitze wallungen)	Orthostatische Hypotonie		Hypotonie, Blutungen (Schleimhautblutungen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	Dyspnoe		Pulmonale Eosinophilie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit; Mundtrockenheit	Erbrechen, Diarrhöe, Verstopfung	Gastrointestinale Blutungen		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, Veränderung der Leberwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose (einschließlich Nachtschweiß)		Angioödem, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, kleinflächige Hautblutung (Ekchymose), Ausschlag, Alopezie		Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Pruritus, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie (meistens verzögertes Wasserlassen), Pollakisurie	Harnverhaltung	Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störungen der Menstruation verbunden mit verstärkter Blutung oder irregulärer Blutung (z. B. Menorrhagie, Metrorrhagie), Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Erschöpfung, Schüttelfrost			
Untersuchungen		erhöhte Cholesterinwerte im Blut	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme		QT-Verlängerung im EKG, verlängerte Blutungsdauer, Prolaktinspiegel-erhöhung

* 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 unter Placebo ähnlich.

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 Angststörungen

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der generalisierten Angststörung wurde in zwei achtwöchigen, placebokontrollierten 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.

Es gab zwar Belege für eine Überlegenheit gegenüber Placebo auch für die Dosis von 37,5 mg/Tag; diese Dosis war jedoch 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 in 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 erhielten weiterhin die gleiche Dosis retardiertes Venlafaxin, 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 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 Einzeldosen 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; das Ausmaß der Resorption ist jedoch so groß wie das der schnell freisetzenden 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 $4,4 \pm 1,6$ 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 von CYP2D6 ist. Venlafaxin inhibierte CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 nicht.

Elimination

Venlafaxin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Etwa 87 % einer Venlafaxin-Dosis 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 (\pm Standardabweichung) von Venlafaxin bzw. ODV im Steady State ist $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg bzw. $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Alter und Geschlecht haben keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakoki-

netischen 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 gibt begrenzte Daten bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (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 dieser 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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Studie, bei der sowohl männliche als auch weibliche Ratten dem Hauptmetaboliten von Venlafaxin, ODV, ausgesetzt waren, wurde eine verminderte Fertilität beobachtet. Diese Exposition entsprach etwa dem 1- bis 2-Fachen einer Venlafaxin-Dosis 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***Kapselinhalt:*

Mikrokristalline Cellulose
 Povidon K-90
 Talkum
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 Ethylcellulose
 Copovidon

Kapselhülle:

Gelatine
 Azorubin (E 122)
 Titandioxid (E 171)

Drucktinte:

Schellack
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Al//OPA/Al/PVC oder Al//PVC/PVdC oder Al//PVC/Aclar.
 Blisterpackungen mit 7, 10 und 14 Kapseln
 Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 98, 100 und 112 Kapseln in Kartons
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8 – 10
 13435 Berlin
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

99127.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin