1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Trevilor® retard 37,5 mg Hartkapseln, retardiert
Trevilor® retard 75 mg Hartkapseln, retardiert
Trevilor® retard 150 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Trevilor retard 37,5 mg
Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 42,43 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 37,5 mg Venlafaxin.

Trevilor retard 75 mg
Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 84,85 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 75 mg Venlafaxin.

Trevilor retard 150 mg
Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 169,7 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 150 mg Venlafaxin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert.

Trevilor retard 37,5 mg
Hartgelatinekapseln der Kapselgröße 3 (15,9 mm × 5,82 mm) bestehend aus einem opaken hellgrauen Oberteil und einem opaken pfirsichfarbenen Unterteil, die mit „W“ und „37.5“ in Rot gekennzeichnet sind.

Trevilor retard 75 mg
Opake, pfirsichfarbene Hartgelatinekapseln der Kapselgröße 1 (19,4 mm × 6,91 mm), die mit „W“ und „75“ in Rot gekennzeichnet sind.

Trevilor retard 150 mg
Opake, dunkel orangefarbene Hartgelatinekapseln der Kapselgröße 0 (23,5 mm × 7,65 mm), die mit „W“ und „150“ in Weiß gekennzeichnet 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 (MDE) angebracht sein. In den meisten Fällen ist die empfohlene Dosis zur Rezidivprophylaxe der MDE die gleiche wie die, welche während der aktuellen Episode verwendet wurde.

Nach der Remission sollte die antidepressive medikamentöse Behandlung über mindestens 6 Monate fortgesetzt werden.

Generalisierte Angststörung
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für retardiertes Venlafaxin 75 mg einmal täglich. Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag Nutzen ziehen. Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen.

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

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

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

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

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

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

Panikstörung
Es wird empfohlen, eine Dosis von täglich 37,5 mg retardiertem Venlafaxin für 7 Tage anzuwenden. Danach sollte die Dosis auf täglich 75 mg erhöht werden. Patienten, die nicht auf die Dosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag Nutzen ziehen. Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen sollten Dosiserhöhungen nur nach einer 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.

Ältere Patienten

Allein aufgrund des Alters wird keine spezifische Dosisanpassung von Venlafaxin für erforderlich gehalten. Jedoch sollte die Behandlung älterer Personen mit Vorsicht erfolgen (z. B. wegen einer beeinträchtigten Nierenfunktion, der Möglichkeit von Änderungen der Neurotransmittersensitivität 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Venlafaxin für andere Indikationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

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 gezogen 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 und 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 1 bis 2 Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Der notwendige Zeitraum für eine Dosisreduktion und die zu reduzierende Menge können jedoch von der Dosis, der Therapiedauer und dem individuellen Patienten abhängen. Bei einigen Patienten muss das Absetzen möglicherweise sehr allmählich über einen Zeitraum von Monaten oder länger erfolgen. 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 retardierten Venlafaxin-Kapseln mit einer Mahlzeit täglich etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Kapseln müssen ganz mit Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden.

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

Retardierte Venlafaxin-Kapseln enthalten Sphäroide, die den Wirkstoff langsam in den Verdauungstrakt abgeben. Der unlösliche Anteil dieser Sphäroide wird ausgeschieden und kann in den Fäzes sichtbar sein.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminooxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden.

Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/ Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Venlafaxin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidbezogene 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 Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Kinder und Jugendliche

Trevilor retard 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 potentiell lebensbedrohlicher Zustand, unter Behandlung mit Venlafaxin auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRIs, SNRIs, trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Lithium, Sibutramine, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Opioide [z. B. Buprenorphin, Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon und Pentazocin]), von medizinischen Wirkstoffen, die den Stoffwechsel von Serotonin beeinträchtigen (z. B. MAOIs wie Methylenblau), von Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Status (z. B. Agitation, Halluzination, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abweichungen (z. B. Hyperreflexie, Inkoordination) und/ oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) einschließen. Das Serotonin-Syndrom in seiner schwersten Form kann dem MNS ähneln, das Hyperthermie, Muskelsteife, autonome Instabilität mit möglicherweise raschen Schwankungen von Vitalzeichen und Änderungen des seelischen Zustands umfasst.

Falls die gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und anderen Wirkstoffen, die das serotonerge und/ oder dopaminerge Neurotransmittersystem beeinflussen können, klinisch gerechtfertigt ist, ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angeraten, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin mit Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmitteln) 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 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, deren Gesundheitszustand durch eine Erhö-

hung der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.

Herzerkrankung und Risiko einer Arrhythmie

Venlafaxin wurde nicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt oder instabiler Herzerkrankung evaluiert. Daher sollte es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Seit Markteinführung wurde bei Anwendung von Venlafaxin über Fälle von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes (TdP), ventrikuläre Tachykardie und tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen berichtet – insbesondere bei Überdosierung oder bei Patienten mit erhöhtem Risiko für QTc-Verlängerung/ TdP. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis sollte abgewogen werden, bevor Venlafaxin Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen oder QTc-Verlängerung verordnet wird (siehe Abschnitt 5.1).

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 Serotoninaufnahme inhibieren, können zu einer reduzierten Plättchenfunktion führen. Blutungen, die mit der SSRI- und SNRI-Anwendung assoziiert sind, reichten von Ekchymosen, Hämatomen, Epistaxis und Petechien bis hin zu gastrointestinalen und lebensbedrohlichen Blutungen. SSRIs/ SNRIs, einschließlich Venlafaxin, können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Das Risiko von Blutungen kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Wie bei anderen Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren sollte Venlafaxin bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich auf Antikoagulanzien und Thrombozyten-Aggregationshemmer eingestellte Patienten, vorsichtig angewendet werden.

Serumcholesterin

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 Monono- 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 einigen 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

Das Auftreten von Absetzreaktionen ist bei Antidepressiva bekannt und die Auswirkungen können langwierig und schwerwiegend sein. Suizid/ suizidale Gedanken und Aggressionen wurden bei Patienten während Änderungen des Venlafaxin-Dosierungsschemas, einschließlich während des Absetzens, beobachtet. Daher sollten Patienten bei einer Dosisreduktion bzw. während des Absetzens engmaschig überwacht werden (siehe oben Abschnitt 4.4 „Suizid/ Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung“ und „Aggression“). 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, Kopfschmerzen, Sehbeeinträchtigung und Blutdruckanstieg 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 bis 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). Bei einigen Patienten kann das Absetzen über Monate oder länger erforderlich sein.

Sexuelle Funktionsstörung

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SNRIs bestehen blieben.

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, stillzusitzen oder stillzustehen. Dies tritt 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 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 Urintests

Bei Patienten, die Venlafaxin eingenommen haben, wurden bei Urin-Immuntests falschpositive Testergebnisse auf Phencyclidin (PCP) und Amphetamine berichtet. Grund dafür ist die fehlende Spezifität der Immuntests. Solche falsch-positiven Testergebnisse können über mehrere Tage nach Absetzen der Venlafaxin-Therapie erwartet werden. Bestätigende Untersuchungen wie z. B. Gaschromatographie/ Massenspektrometrie differenzieren Venlafaxin gegenüber PCP und Amphetaminen.

Natriumgehalt

Trevilor retard 150 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminooxidase-Hemmer (MAOI)

Irreversible nichtselektive MAOI
Venlafaxin darf nicht in Kombination mit irreversiblen nichtselektiven MAOI angewendet werden. Eine Behandlung mit Venlafaxin darf erst mindestens 14 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit einem irreversiblen nichtselektiven MAOI eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen nichtselektiven 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 eingesetzt 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 nichtselektive MAOI (Linezolid)
Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwacher reversibler und nichtselektiver 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 möglicherweise lebensbedrohlicher Zustand, auftreten; insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRIs, SNRIs, trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Lithium, Sibutramin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Opioide [z. B. Buprenorphin, Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon und Pentazocin]), von Arzneimitteln, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen (z. B. MAOI wie Methylenblau), von Serotonin-Präkursoren (z. B. 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-Nahrungsergänzungsmittel) 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.

Substanzen, die das QT-Intervall verlängern

Das Risiko einer QTc-Verlängerung und/ oder ventrikulären Arrhythmie (z. B. TdP) ist bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Substanzen, die das QTc-Intervall verlängern, erhöht. Die gleichzeitige Einnahme mit solchen Substanzen sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dies beinhaltet folgende Arzneimittelklassen:
- Klasse-Ia- und -III-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- manche Antipsychotika (z. B. Thioridazin)
- manche Makrolide (z. B. Erythromycin)
- manche Antihistaminika
- manche Chinolon-Antibiotika (z. B. Moxifloxacin)

Diese Auflistung ist nicht vollständig. Auch die gleichzeitige Einnahme von einzelnen anderen Substanzen, die das QT-Intervall signifikant erhöhen, sollte 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 PM bzw. EM) und von O-Desmethyl-Venlafaxin (33 % bzw. 23 % bei Probanden mit CYP2D6 PM bzw. EM). 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-Desmethyl-Venlafaxin erhöhen. Daher ist Vorsicht ratsam, 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-Desmethyl-Venlafaxin nicht zu beeinflussen. Es ist unbekannt, ob eine pharmakokinetische und/ oder pharmakodynamische Interaktion mit anderen Benzodiazepinen besteht.

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

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

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

Arzneimittel, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden
In-vivo-Studien zeigen, dass Venlafaxin ein relativ schwacher CYP2D6 Inhibitor ist. CYP3A4 (Alprazolam und Carbamazepin), CYP1A2 (Koffein) und CYP2C9 (Tolbutamid) oder CYP2C19 (Diazepam) wurden *in-vivo* nicht durch Venlafaxin inhibiert.

Orale Kontrazeptiva
Nach Markteinführung wurde über ungewollte Schwangerschaften bei Personen berichtet, die orale Kontrazeptiva einnahmen, während sie mit Venlafaxin behandelt wurden. Es gibt keine eindeutigen Nachweise dafür, dass es zu diesen Schwangerschaften aufgrund von Wechselwirkungen mit Venlafaxin gekommen ist. Interaktionsstudien mit hormonellen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle 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-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs/ SNRIs) können bei Neugeborenen Absetzerscheinungen auftreten, wenn Venlafaxin bis zur oder kurz vor der Geburt angewendet wird. Manche Neugeborene, die Venlafaxin spät im 3. 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.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/ SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Folgende Symptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, falls die Mutter SSRI/ SNRI in der späten Schwangerschaft angewendet hat: Reizbarkeit, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen und Schlafen. Diese Symptome können entweder für serotonerge Effekte oder für Expositionssymptome 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-Desmethyl-Venlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es liegen Post-Marketing-Berichte vor von gestillten Kleinkindern, die Schreien, Reizbarkeit und unnormales 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 Trevilor retard fortgesetzt/ abgesetzt werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Trevilor retard für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männlichen und weiblichen Ratten O-Desmethyl-Venlafaxin verabreicht wurde. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen, geordnet nach Organklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens mit abnehmender medizinischer Bedeutung innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe, 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)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Absetzen der Behandlung

Das Absetzen von Venlafaxin führt (insbesondere wenn es abrupt geschieht) häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen, Grippesyndrom, Sehbeeinträchtigung und Blutdruckanstieg sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemei-

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Agranulozytose*, aplastische Anämie*, Panzytopenie*, Neutropenie*	Thrombozytopenie*	
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktionen*		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)*	Prolactinspiegel erhöht*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit		Hyponatriämie*		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit*, Depersonalisation*, ungewöhnliche Trauminhalte, Nervosität, Libidoabnahme, Agitiertheit*, Anorgasmie	Manie, Hypomanie, Halluzinationen, Derealisation, Orgasmusstörungen, Bruxismus*, Apathie	Delirium		suizidale Gedanken und suizidales Verhalten[a], Aggression[b]

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[c]*, Schwindelgefühl, Sedierung	Akathisie*, Zittern, Parästhesien, Dysgeusie	Synkope, Myoklonus, beeinträchtigte Balance*, beeinträchtigte Koordination*, Dyskinesien*	malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)*, Serotonin-Syndrom*, Krampfanfälle*, Dystonien*	tardive Dyskinesie*	
Augenerkrankungen		Sehstörungen, Akkommodationsstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, Mydriasis		Engwinkelglaukom*		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus*				Schwindel
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen*		Torsade de pointes*, ventrikuläre Tachykardie*, Kammerflimmern, QT-Verlängerung im EKG*		Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Kardiomyopathie)*
Gefäßerkrankungen		Blutdruckanstieg, Hitzewallungen	orthostatische Hypotonie, Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*, Gähnen		Interstitielle Pneumonie*, pulmonale Eosinophilie*		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung	Diarrhö*, Erbrechen	gastrointestinale Blutung*	Pankreatitis*		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberwertveränderungen*	Hepatitis*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose* (einschließlich Nachtschweiß)*	Ausschlag, Juckreiz*	Urticaria*, Alopezie*, kleinflächige Hautblutung (Ekchymose), Angioödem*, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*		
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelhypertonie		Rhabdomyolyse*		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		verzögertes Wasserlassen, Harnverhalt, Pollakisurie*	Harninkontinenz*			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie*, Metrorrhagie*, erektile Dysfunktion[b], Ejakulationsstörungen[b]				postpartale Hämorrhagie*[d]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, Asthenie, Schüttelfrost*			Schleimhautblutungen*	
Untersuchungen		Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, erhöhte Cholesterinwerte			verlängerte Blutungsdauer	

* Nebenwirkungen, die nach der Vermarktung auftraten.

[a] 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).

[b] Siehe Abschnitt 4.4.

[c] In gepoolten klinischen Studien war die Häufigkeit von Kopfschmerz unter Venlafaxin und unter Placebo ähnlich.

[d] Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRIs/ SNRIs berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

nen 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. Bei einigen Patienten traten jedoch schwere Aggression und Suizidgedanken auf, wenn die Dosis reduziert wurde bzw. während des Absetzens (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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 [siehe Abschnitt 5.1], Schenkelblock), Kammertachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall, Schwindel und Todesfälle ein.

In publizierten retrospektiven Studien wird berichtet, dass eine Überdosierung von Venlafaxin mit einem im Vergleich zu SSRIs 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 Gabe 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

Wirkmechanismus

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 Hauptmetabolit O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV) Inhibitoren der neuronalen Serotonin- und Norepinephrin-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 Nagerhirn praktisch keine Affinität zu muskarinischen, cholinergen, H_1-histaminergen oder α_1-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 Benzodiazepin-sensitiven Rezeptoren aufweist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 4 bis 6 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 8 bzw. 12 Wochen Dauer und einem Dosisbereich von 75 bis 225 mg/Tag nachgewiesen.

In einer länger dauernden Studie erhielten erwachsene ambulante Patienten, welche in einer 8-wöchigen 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 2 Teildosen am Tag) angesprochen hatten, nachgewiesen.

Generalisierte Angststörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der generalisierten Angststörung wurde in zwei 8-wöchigen placebokontrollierten Studien mit fixer Dosierung (75 bis 225 mg/Tag), einer 6-monatigen placebokontrollierten Studie mit fixer Dosierung (75 bis 225 mg/Tag) und einer 6-monatigen placebokontrollierten Studie mit flexibler Dosierung (37,5, 75 und 150 mg/Tag) an erwachsenen ambulanten Patienten nachgewiesen.

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

Soziale Angststörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der sozialen Angststörung wurde in vier doppelblinden, 12-wöchigen, multizentrischen, placebokontrollierten Studien im Parallelgruppenvergleich mit flexibler Dosierung und einer doppelblinden, 6-monatigen, placebokontrollierten Studie im Parallelgruppenvergleich 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 6-monatigen Studie.

Panikstörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der Panikstörung wurde in zwei doppelblinden, 12-wöchigen, 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 Parallelgruppenvergleich zur Langzeitsicherheit, Wirksamkeit und Rezidivprophylaxe mit erwachsenen ambulanten Patienten, welche auf eine offene Behandlung angesprochen hatten. Die Patienten erhielten weiterhin die gleiche Dosis retardierten Venlafaxins, die sie am Ende der offenen Phase eingenommen hatten (75, 150 oder 225 mg).

Kardiale Elektrophysiologie

In einer umfangreichen QTc-Studie an gesunden Probanden mit einer supratherapeutischen Dosis von 450 mg/Tag (gegeben als zweimal 225 mg pro Tag) verlängerte Venlafaxin das QT-Intervall nicht in klinisch relevantem Ausmaß. Postmarketing-Fälle von QTc-Verlängerung/ TdP und ventrikulären Arrhythmien wurden jedoch berichtet, insbesondere bei Überdosierung oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung/ TdP (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Venlafaxin unterliegt einer erheblichen Metabolisierung, primär zum aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin (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 werden 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-Desmethyl-Venlafaxin, 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 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 Plasmaclearance (± 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.

Eingeschränkte 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).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Ratten ein vermindertes Körpergewicht der Jungtiere, einen Anstieg der Fehlgeburten und einen Anstieg der Todesfälle bei Jungtieren während der ersten 5 Tage des Säugens. Die Ursache für diese Todesfälle ist nicht bekannt. Diese Effekte traten bei 30 mg/kg/Tag auf, dem 4-Fachen einer täglichen Venlafaxin-Dosis von 375 mg beim Menschen (auf Basis mg/kg). Die *No-effect*-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3-Fache der menschlichen Dosis. Das potenzielle 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 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

Trevilor retard 37,5 mg

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Ethylcellulose
Hypromellose
Talkum

Kapselhülle:
Gelatine
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Kapseldrucktinte:
Schellack
Eisen(III)-oxid (E 172)
Ammoniak
Simeticon
Propylenglycol

Trevilor retard 75 mg

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Ethylcellulose
Hypromellose
Talkum

Kapselhülle:
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Kapseldrucktinte:
Schellack
Eisen(III)-oxid (E 172)
Ammoniak
Simeticon
Propylenglycol

Trevilor retard 150 mg

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Ethylcellulose
Hypromellose
Talkum

Kapselhülle:
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Kapseldrucktinte:
Schellack
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Trevilor retard 37,5 mg
- Klare oder undurchsichtige PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100 oder Klinikpackungen zu 70 (10×7) oder 1×70 Hartkapseln, retardiert
- Packungen mit PVC/Aluminium-Einzeldosisblistern zu 14, 28, 84 oder 100 Hartkapseln, retardiert
- Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) zu 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100 oder Klinikpackung zu 70 Hartkapseln, retardiert

Trevilor retard 75 mg
- Klare oder undurchsichtige PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 oder Klinikpackungen (gebündelt) zu 500 (10×50) oder 1.000 (10×100) Hartkapseln, retardiert
- Packungen mit PVC/Aluminium-Einzeldosisblistern zu 14, 28, 84 oder 100 Hartkapseln, retardiert
- Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) zu 14, 20, 50, 100 oder Klinikpackungen zu 500 oder 1.000 Hartkapseln, retardiert

Trevilor retard 150 mg
- Klare oder undurchsichtige PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 oder Klinikpackungen (gebündelt) zu 500 (10×50) oder 1.000 (10×100) Hartkapseln, retardiert
- Packungen mit PVC/Aluminium-Einzeldosisblistern zu 14, 28, 84 oder 100 Hartkapseln, retardiert
- Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) zu 14, 20, 50, 100 oder Klinikpackungen zu 500 oder 1.000 Hartkapseln, retardiert

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Viatris Pharma GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf
Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Trevilor retard 37,5 mg:	62104.00.00
Trevilor retard 75 mg:	45300.00.00
Trevilor retard 150 mg:	45300.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Trevilor retard 37,5 mg
Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Februar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Mai 2015

Trevilor retard 75 mg
Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Mai 2015

Trevilor retard 150 mg
Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt