

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venlafaxin G.L. 37,5 mg-Retardkapseln
Venlafaxin G.L. 75 mg-Retardkapseln
Venlafaxin G.L. 150 mg-Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Venlafaxin G.L. 37,5 mg-Retardkapseln

1 Retardkapsel enthält 42,435 mg Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 37,5 mg Venlafaxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardkapsel enthält max. 46,35 mg Saccharose, 0,0267 mg Ponceau 4R (E 124) und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Venlafaxin G.L. 75 mg-Retardkapseln

1 Retardkapsel enthält 84,870 mg Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 75 mg Venlafaxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardkapsel enthält max. 92,69 mg Saccharose, 0,0006 mg Gelborange S (E 110) und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Venlafaxin G.L. 150 mg-Retardkapseln

1 Retardkapsel enthält 169,740 mg Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 150 mg Venlafaxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardkapsel enthält max. 185,38 mg Saccharose, 0,0183 mg Gelborange S (E 110) und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel retardiert

Venlafaxin G.L. 37,5 mg-Retardkapseln

Weißer bis weißgelber Pellets in transparenten Hartgelatine-Kapseln mit orangefarbener Verschlusskappe.

Venlafaxin G.L. 75 mg-Retardkapseln

Weißer bis weißgelber Pellets in transparenten Hartgelatine-Kapseln mit gelber Verschlusskappe.

Venlafaxin G.L. 150 mg-Retardkapseln

Weißer bis weißgelber Pellets in transparenten Hartgelatine-Kapseln mit ockerfarbener Verschlusskappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Episoden einer Major Depression
- Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe)
- Behandlung der generalisierten Angststörung
- Behandlung der sozialen Angststörung
- Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 es aufgrund der Symptomschwere klinisch angezeigt ist, können Dosiserhöhungen mehrmals, aber nicht in geringeren Abständen als 4 Tagen erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen dürfen Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis ist beizubehalten.

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

Nach der Remission ist die antidepressive medikamentöse Behandlung über mindestens sechs Monate fortzusetzen.

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 dürfen Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis ist beizubehalten.

Die Patienten sind über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, zu behandeln. Die Behandlung muss in regelmäßigen Zeitabständen neu überprüft werden.

Soziale Angststörung

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

Jedoch können Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, 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 dürfen Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis ist beizubehalten.

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

Panikstörung

Es wird empfohlen, eine Dosis von täglich 37,5 mg retardiertem Venlafaxin für sieben Tage anzuwenden. Danach ist die Dosis auf täglich 75 mg zu erhöhen. 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 dürfen Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis ist beizubehalten.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionseinschränkung ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion um 50% in Betracht zu ziehen. 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% muss in Betracht gezogen werden. Bei der Therapie von Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung muss der mögliche Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden.

Eingeschränkte 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) ist die Dosis um 50% zu reduzieren. Aufgrund der interindividuellen Variabilität der Clearance dieser Patienten kann eine individuelle Dosisanpassung erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Venlafaxin G.L.-Retardkapseln werden zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Kontrollierte klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen mit einer Major Depression konnten eine Wirksamkeit nicht demonstrieren und stützen den Gebrauch von Venlafaxin bei diesen Patienten nicht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Venlafaxin G.L.-Retardkapseln für andere Indikationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht belegt.

Ältere Patienten

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin G.L.-Retardkapseln

Ein abruptes Absetzen muss vermieden werden. Wenn die Behandlung mit Venlafaxin G.L.-Retardkapseln beendet wird, ist die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen zu verringern, um das Risiko von Entzugserscheinungen zu mindern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Jedoch kann der für die Reduzierung erforderliche Zeitraum und das Ausmaß der Dosisreduktion von der Ausgangsdosis, der Therapiedauer und dem einzelnen Patienten abhängen. Bei einigen Patienten muss der Abbruch möglicherweise sehr allmählich über Monate erfolgen oder länger.

Wenn während der Dosisreduktion oder nach dem Absetzen schwerwiegende Symptome auftreten, ist eine Weiterbehandlung mit der zuvor verordneten Dosis zu erwägen. Im Anschluss kann der Arzt die weitere Reduktion in kleineren Schritten fortsetzen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die Kapseln zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Jede Kapsel ist als Ganzes mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht geteilt, zerkleinert, gekaut oder in Wasser aufgelöst werden.

Venlafaxin G.L.-Retardkapseln sollen einmal täglich eingenommen werden, vorzugsweise immer zur selben Tageszeit, morgens oder abends.

Patienten, die mit schnell freisetzenden Venlafaxin-Arzneiformen behandelt werden, können auf Venlafaxin G.L.-Retardkapseln in der ehesten entsprechenden Dosis (mg/Tag) umgestellt werden. Es kann dennoch eine Dosisanpassung nötig sein.

Über Dosierung und Behandlungsdauer ist individuell je nach Schweregrad der Erkrankung sowie Zustand und Alter des Patienten zu entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 nicht früher als 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI begonnen werden.
- Nach der Behandlung mit Venlafaxin muss zumindest 7 Tage gewartet werden, bevor eine Therapie mit MAO-Hemmern begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überdosierung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, keinen Alkohol zu konsumieren, da dies Auswirkungen auf das ZNS hat und zu einer klinischen Verschlechterung psychischer Erkrankungen sowie zu

möglichen unerwünschten Wechselwirkungen mit Venlafaxin, einschließlich ZNS-dämpfende Wirkungen, führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Über eine Überdosierung von Venlafaxin wurde vor allem in Verbindung mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.9).

Verschreibungen von Venlafaxin haben in der kleinsten, mit einer guten Patientenführung zu vereinbarenden Packungsgröße zu erfolgen, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.9).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko bleibt bestehen, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da eine Besserung der Symptomatik nicht unbedingt schon während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, müssen die Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Behandlung erhöht sein kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Venlafaxin G.L.-Retardkapseln verschrieben werden, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko von Vorfällen in Zusammenhang mit Suizid einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen vermehrt zusammen mit Major Depressionen auftreten. Daher sind bei der Behandlung von Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen dieselben Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für Patienten mit depressiven Erkrankungen gelten.

Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese und jene, die bereits ausgeprägte suizidale Gedanken bzw. Absichten vor dem Beginn der Behandlung aufweisen, haben ein höheres Risiko für das Auslösen von Suizidgedanken oder -versuchen und müssen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko unter Antidepressiva-Einnahme im Vergleich zu Placebo.

Eine engmaschige Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit erhöhtem Suizidrisiko, muss insbesondere bei Therapiebeginn und bei Dosisanpassungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit aufmerksam zu machen, jede klinische Verschlechterung, das Auftreten von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Venlafaxin G.L.-Retardkapseln ist zu vermeiden. 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 es unter Behandlung mit Venlafaxin zur Entwicklung eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms oder von Reaktionen, die dem malignen neuroleptischen Syndrom (NMS) ähnlich sind, kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Venlafaxin mit anderen serotonergen Substanzen (einschließlich Triptanen, SSRI, SNRI, trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Lithium, Sibutramin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Opiode (z.B. Buprenorphin, Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon und Pentazocin), von Arzneimitteln, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen, wie z.B. MAO-Inhibitoren (z.B. Methylenblau), mit Serotonin-Präkursoren (wie beispielsweise Tryptophansupplemente) oder von Antipsychotika oder anderen Dopamin-Antagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Status (z.B. Agitation, Halluzination, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abweichungen (z.B. Hyperreflexie, Inkoordination) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) einschließen.

Das Serotonin-Syndrom in seiner schwersten Form kann dem NMS ähnlich sein, welches Hyperthermie, Muskelrigidität, autonome Instabilität mit möglichen schnellen Fluktuationen der Vitalparameter und Veränderungen des mentalen Status einschließt.

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

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

Engwinkelglaukom

Unter Venlafaxin G.L.-Retardkapseln 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 sind sorgfältig auf Bluthochdruck zu überprüfen und ein schon bestehender Bluthochdruck muss vor Behandlungsbeginn eingestellt werden. Der Blutdruck ist nach Behandlungsbeginn und nach Dosiserhöhungen regelmäßig zu kontrollieren. Vorsicht ist geboten bei Patienten, deren Gesundheitszustand durch eine Erhöhung des Blutdrucks beeinträchtigt werden könnte, z.B. bei solchen mit beeinträchtigter kardialer Funktion.

Herzfrequenz

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

Herzerkrankung und Risiko einer Arrhythmie

Venlafaxin wurde nicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt oder nicht stabilisierter Herzerkrankung evaluiert. Daher ist es bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Seit Markteinführung wurde über Fälle von QTc-Verlängerung, Torsade de pointes (TdP), ventrikuläre Tachykardie und tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen bei Anwendung von Venlafaxin, insbesondere bei Überdosierung oder in Patienten mit Risikofaktoren für QTc-Verlängerung/TdP, berichtet. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis muss 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. Wie bei allen Antidepressiva ist die Behandlung mit Venlafaxin bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit Vorsicht zu beginnen und die betroffenen Patienten sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung muss bei jedem Patienten beendet werden, bei dem sich Krampfanfälle entwickeln.

Hyponatriämie

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

Abnorme Blutungen

Arzneimittel, welche die Serotonin-Aufnahme inhibieren, können zu einer reduzierten Plättchen-Funktion führen. Blutungen aufgrund der Anwendung von SSRI's und SNRI's reichen von Ekchymosen, Hämatomen, Epistaxis und Petechien bis zu gastrointestinalen und lebensbedrohlichen Blutungen. SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Das Risiko für Blutung kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Wie bei anderen Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren muss Venlafaxin bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich auf Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmer eingestellten Patienten, vorsichtig angewendet werden.

Serum-Cholesterin

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

Gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen zur Gewichtsreduktion

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

Manie/Hypomanie

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

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 muss Venlafaxin, wie andere Antidepressiva auch, mit Vorsicht verwendet werden.

Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung

Es ist bekannt, dass bei Antidepressiva Abbrucheffekte auftreten und manchmal können diese Effekte langwierig und schwer sein. Selbstmord/Selbstmordgedanken und Aggression wurden bei Patienten während Änderungen des Venlafaxin-Dosierungsschemas als auch während des Absetzens der Behandlung beobachtet. Daher sind Patienten engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis reduziert wird oder die Einnahme abgesetzt wird (siehe oben in 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, Sehverschlechterung und Bluthochdruck 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 der Abbruch Monate dauern oder länger.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

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

Mundtrockenheit

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

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann durch die Behandlung mit einem SSRI oder Venlafaxin die Blutzuckereinstellung beeinträchtigt sein. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss eventuell angepasst werden.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-

hemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz des Absetzens von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Labortests

Falsch-positive Urin-Immunoassay-Screeningtests für Phencyclidin (PCP) und Amphetamin wurden bei Patienten unter Venlafaxinbehandlung berichtet. Dies ergibt sich anhand mangelnder Spezifität der Screeningtests. Falsch-positive Testresultate sind für mehrere Tage nach Absetzen der Behandlung mit Venlafaxin zu erwarten. Durch weitere Bestätigungstests, wie der Gaschromatographie/Massenspektrometrie, kann Venlafaxin von PCP und Amphetaminen unterschieden werden.

Weitere wichtige Hinweise

Venlafaxin G.L.-Retardkapseln enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, mit Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Venlafaxin G.L. 37,5 mg-Retardkapseln:

Der Bestandteil Ponceau 4R (E 124) in der Kapselhülle kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Venlafaxin G.L. 75 mg-Retardkapseln/Venlafaxin G.L. 150 mg-Retardkapseln:

Der Bestandteil Gelborange S (E 110) in der Kapselhülle kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI)

Irreversible nicht-selektive MAO-Hemmer

Venlafaxin darf nicht in Kombination mit irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmern angewendet werden.

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

Reversible selektive MAO-A-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 selektiven MAO-Hemmer kann vor Beginn einer Behandlung mit Venlafaxin eine Absetzperiode eingehalten werden, die kürzer als 14 Tage ist. Es wird empfohlen, Venlafaxin mindestens 7 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem reversiblen selektiven MAO-Hemmer abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Reversible nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

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

Schwere Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, bei denen ein reversibler und nicht-selektiver MAO-Hemmer kurz vor Beginn der Behandlung mit Venlafaxin bzw. Venlafaxin kurz vor

Beginn der Behandlung mit einem reversiblen und nicht-selektiven MAO-Hemmer abgesetzt wurde. Diese Nebenwirkungen umfassten Tremor, Myoklonus, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Schwindelgefühl und Fieber mit Merkmalen, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, Krampfanfälle sowie Todesfälle.

Serotonin-Syndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann unter Behandlung mit Venlafaxin ein Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, SNRI, 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 (wie etwa MAO-Hemmer z.B. Methylenblau)), von Serotonin-Präkursoren (z.B. als Tryptophan-Supplemente) oder von Antipsychotika oder anderen Dopamin Antagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und einem SSRI, einem SNRI oder einem Serotoninrezeptor-Agonisten (Triptan) klinisch indiziert ist, ist besonders bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Serotonin-Präkursoren (wie z.B. Tryptophan-Ergänzungsmittel) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

ZNS-aktive Substanzen

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

Ethanol

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, keinen Alkohol zu konsumieren, da dies Auswirkungen auf das ZNS hat und zu einer klinischen Verschlechterung psychischer Erkrankungen sowie zu möglichen unerwünschten Wechselwirkungen mit Venlafaxin, einschließlich ZNS-dämpfende Wirkungen, führen kann.

Arzneimittel, welche das QT-Intervall verlängern

Das Risiko für QTc-Verlängerung und/oder ventrikuläre Arrhythmien (z.B. TdP) ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QTc-Intervall verlängern, erhöht. Eine gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel muss daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In diesem Zusammenhang relevante Arzneimittelklassen schließen ein:

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

Die oben angeführte Liste ist nicht vollständig und auch jedes andere Arzneimittel, welches bekanntermaßen das QT-Intervall signifikant verlängern kann, ist zu vermeiden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Venlafaxin

Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor)

In einer pharmakokinetischen Studie führte die Gabe von Ketoconazol bei CYP2D6-extensiven Metabolisierern (EM) bzw. -schwachen Metabolisierern (poor metabolizer = PM) zu einer erhöhten AUC von Venlafaxin (70% bzw. 21% bei Probanden mit CYP2D6 EM bzw. PM) und von O-Desmethylvenlafaxin (33% bzw. 23% bei Probanden mit CYP2D6 EM bzw. PM). Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin) und Venlafaxin kann die Spiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin erhöhen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn die Therapie eines Patienten einen CYP3A4-Inhibitor und gleichzeitig Venlafaxin einschließt.

Wirkung von Venlafaxin auf andere Arzneimittel

Arzneimittel die über Cytochrom P450-Isoenzyme verstoffwechselt werden

Isoenzyme

In-vivo-Studien weisen darauf hin, dass Venlafaxin ein relativ schwacher CYP2D6-Hemmer ist. CYP3A4 (Alprazolam und Carbamazepin), CYP1A2 (Koffein) sowie CYP2C9 (Tolbutamid) und CYP2C19 (Diazepam) werden von Venlafaxin *in vivo* nicht gehemmt.

Lithium

Ein Serotonin-Syndrom kann bei gleichzeitiger Anwendung von Venlafaxin und Lithium auftreten (siehe Serotonin-Syndrom weiter oben in diesem Abschnitt).

Diazepam

Venlafaxin hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Diazepam und seinem aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam. Diazepam scheint die pharmakokinetischen Parameter von Venlafaxin oder O-Desmethylvenlafaxin nicht zu beeinflussen. Es ist unbekannt, ob eine 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 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 ist bei gleichzeitig mit Haloperidol und Venlafaxin behandelten Patienten zu beachten. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

Risperidon

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

Metoprolol

Während einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie hat die gleichzeitige Verabreichung von Venlafaxin und Metoprolol bei gesunden Probanden einen Anstieg der Plasma-Metoprolol-

Konzentration um ca. 30 bis 40% verursacht, ohne die Plasma-Konzentration des aktiven Metaboliten α -Hydroxymetoprolol zu ändern. Die klinische Relevanz der Ergebnisse für Patienten mit hohem Blutdruck ist unklar. Metoprolol hat das pharmakokinetische Profil von Venlafaxin oder seines aktiven Metaboliten ODV nicht verändert. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Venlafaxin und Metoprolol ist Vorsicht geboten.

Indinavir

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

Orale Kontrazeptiva

Nach der Markteinführung gab es Berichte über unerwünschte Schwangerschaften bei Patienten, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva und Venlafaxin einnahmen. Es gibt jedoch keine eindeutigen Hinweise darauf, dass diese Schwangerschaften aus einer Arzneimittelwechselwirkung mit Venlafaxin hervorgingen. Es wurden bislang keine Interaktionsstudien mit hormonellen Kontrazeptiva durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Daten aus Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass nach SSRI/SNRI-Exposition innerhalb eines Monats vor der Geburt, ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-Fache) für eine postpartale Hämorrhagie besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wenn Venlafaxin als Dauerbehandlung bis zur oder bis kurz vor der Geburt angewendet wurde, ist das Auftreten von Entzugssymptomen beim Neugeborenen in Betracht zu ziehen. Manche Neugeborene, die Venlafaxin spät im dritten Trimenon exponiert waren, entwickelten Komplikationen, die eine Sondenernährung, eine Unterstützung der Atmung oder einen verlängerten Klinikaufenthalt erforderten. Solche Komplikationen können unmittelbar nach der Geburt auftreten.

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

Folgende Symptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, falls die Mutter SSRI/SNRI in der späten Schwangerschaft angewendet hat: Irritabilität, Zittern, erniedrigter Muskeltonus, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen und Schlafen. Diese Symptome können

entweder für serotonerge Effekte oder für Expositions-Symptome sprechen. In der Mehrzahl der Fälle werden diese Komplikationen unmittelbar oder innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt beobachtet.

Stillzeit

Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es gab Post-Marketing Berichte über gestillte Säuglinge, die Schreien, Reizbarkeit und abnormales Schlafverhalten aufwiesen. Über Symptome, einhergehend mit dem Absetzen von Venlafaxin nach dem Abstillen wurde ebenfalls berichtet. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher muss 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.

Fertilität

Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männliche und weibliche Ratten O-Desmethylvenlafaxin, dem aktiven Metaboliten von Venlafaxin, exponiert wurden. Diese Exposition entsprach etwa dem 1- bis 2-Fachen einer Venlafaxindosis von 225 mg/Tag beim Menschen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Alle psychoaktiven Arzneimittel können das Urteilsvermögen, das Denken oder die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Daher muss ein Patient, der Venlafaxin erhält, vor einer Einschränkung seiner Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder gefährliche Maschinen zu bedienen, gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten (> 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, angeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
			Agranulozytose* Aplastische Anämie* Panzytopenie* Neutropenie*	Thrombozytopenie*	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					
			Anaphylaktische Reaktion*		
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					
			Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)*	Prolaktin-spiegel-Erhöhung*	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>					
	Verminderter Appetit		Hyponatriämie*		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					
Schlaflosigkeit	Verwirrungs-zustand* Depersonali-sation* Anorgasmie Libidoabnahme Nervosität Agitiertheit Anorgasmie Ungewöhn-liche Trauminhalte	Manie Hypomanie Halluzinationen Derealisation Orgasmus-störungen Apathie Bruxismus	Delirium*		Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten ^a Aggression ^b
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>					
Schwindel-gefühl Kopfschmerz* ^c Sedierung	Akathisie* Zittern Parästhesien Dysgeusie	Synkope Myoklonus Gleichgewichts-störungen* Gestörte Koordination* Dyskinesie*	Krampfanfälle Malignes neurolepti-sches Syndrom (NMS) Serotonin Syndrom* Dystonie*	Tardive Dyskinesie*	
<i>Augenerkrankungen</i>					
	Beeinträchti-gung der Sehkraft einschließlich verschwom-menes Sehen Mydriasis Akkommo-dations-störungen		Engwinkel-glaukom*		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>					
	Tinnitus*				Vertigo

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>					
	Tachykardie Palpitationen*		Torsade de pointes* Ventrikuläre Tachykardie* Kammer- flimmern QT- Verlängerung*		Stress- Kardiomyo- pathie (Tako-Tsubo- Kardiomyo- pathie)*
<i>Gefässerkrankungen</i>					
	Hypertonie Hitzewallung	Orthostatische Hypotonie Hypotonie*			,
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					
	Gähnen Dyspnoe*		Interstitielle Lungen- krankheit* Pulmonale Eosinophilie*		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Übelkeit Mundtrocken- heit Verstopfung	Erbrechen Diarrhoe*	Gastrointesti- nale Blutungen*	Pankreatitis*		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					
		Leberwert- veränderungen*	Hepatitis*		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>					
Hyperhidrose (einschließlich Nachtschweiß)*	Ausschlag Pruritus*	Urtikaria* Alopezie* Ekchymose* Angioödem* Lichtüber- empfindlich- keitsreaktion	Stevens- Johnson- Syndrom* Erythema multiforme* Toxisch epidermale Nekrolyse*		
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
	Hypertonie		Rhabdo- myolyse*		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					
	Harnverhaltung Dysurie (zumeist Harnverzö- gerung) Pollakisurie*	Harninkon- tinenz*			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	Menstruationsstörungen verbunden mit verstärkter oder irregulärer Blutung (z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie), Ejakulationsstörungen Erektile Dysfunktion				Postpartale Hämorrhagie* ^d
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
	Asthenie (Erschöpfung) Schüttelfrost*			Schleimhautblutungen*	
<i>Untersuchungen</i>					
	Erhöhte Cholesterinwerte Gewichtszunahme Gewichtsabnahme			Verlängerte Blutungsdauer*	

* Nach der Markteinführung festgestellte Nebenwirkungen

- 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 Placebo ähnlich.
- d Diese Nebenwirkung wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Vertigo, Kopfschmerzen, Grippe-Syndrom, visuelle Beeinträchtigung und Bluthochdruck sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück; bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Venlafaxin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Bei einigen Patienten traten jedoch, als die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen wurde, schwere Aggressionen und Suizidgedanken auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Seit Markteinführung wurde von Überdosierungen mit Venlafaxin, insbesondere in Kombination mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang.

Symptome

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, Hypoglykämie, Schwindel und Todesfälle ein. Bei Erwachsenen können nach Einnahme von etwa 3 Gramm Venlafaxin schwere Vergiftungssymptome auftreten.

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 die Toxizität von Venlafaxin bei Überdosierung bzw. irgendein Merkmal der mit Venlafaxin behandelten Patienten mit dem erhöhten Risiko für einen tödlichen Ausgang assoziiert werden kann, ist unklar.

Therapie

Eine schwere Vergiftung kann eine komplexe Notfallbehandlung und Überwachung erfordern. Daher wird bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Venlafaxin empfohlen, umgehend Kontakt mit der Vergiftungsinformationszentrale (VIZ) (Notruf 0-24 Uhr: 01 406 43 43, <https://goeg.at> Vergiftungsinformation) aufzunehmen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholanaletika, Antidepressiva, Andere Antidepressiva
ATC-Code: N06AX16

Venlafaxin ist chemisch nicht verwandt mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen üblichen Antidepressiva.

Wirkmechanismus

Für den antidepressiven Wirkmechanismus von Venlafaxin beim Menschen wird angenommen, dass er mit einer Erhöhung der Neurotransmitteraktivität im Zentralnervensystem assoziiert ist.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Venlafaxin und sein Hauptmetabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) Inhibitoren der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin und schwache Inhibitoren der Dopamin-Wiederaufnahme sind.

Venlafaxin und ODV reduzieren die Aktivität von β -noradrenergen Rezeptoren sowohl nach akuter (Einzelgabe) als auch nach dauerhafter Anwendung und scheinen in Bezug auf ihre Gesamtwirkung auf die Wiederaufnahme von Neurotransmittern äquipotent zu sein.

Pharmakodynamische Effekte

Bei Ratten hat Venlafaxin *in-vitro* praktisch keine Affinität zu muskarinischen, cholinergen, H_1 -Histamin- oder α_1 -Rezeptoren. 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 hat außerdem keine MAO-inhibitorische Aktivität.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Venlafaxin 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 vier bis sechs Wochen Dauer mit Dosen bis zu 375 mg/Tag nachgewiesen. Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in zwei placebokontrollierten Kurzzeitstudien von acht bzw. zwölf Wochen Dauer und einem Dosisbereich von 75 bis 225 mg/Tag nachgewiesen.

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

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

Generalisierte Angststörung

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der Generalisierten Angststörung wurde in zwei achtwöchigen 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.

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

Soziale Angststörung

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

Panikstörung

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

Außerdem wurde die Wirksamkeit nachgewiesen in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie im Parallelgruppen-Vergleich zur Langzeitsicherheit, Wirksamkeit und Rezidivprophylaxe mit erwachsenen ambulanten Patienten, welche auf eine offene Behandlung angesprochen hatten. Die Patienten 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 eingehenden und umfassenden QTc-Studie an gesunden Probanden führte Venlafaxin bei Gabe einer supra-therapeutischen Dosis von 450 mg/Tag (225 mg zweimal täglich) zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QT-Intervalls.

Nach Markteinführung wurden jedoch Fälle von QTc-Verlängerung/Torsade de pointes (TdP) und ventrikulären Arrhythmien, insbesondere bei Überdosierung oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung/TdP, berichtet (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

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 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 O-Desmethylvenlafaxin 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 des CYP2D6 ist. Venlafaxin inhibierte CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 nicht.

Elimination

Venlafaxin und seine Metaboliten werden primär über die Nieren ausgeschieden. Etwa 87% einer Einzeldosis von Venlafaxin werden im Urin innerhalb von 48 Stunden als unverändertes Venlafaxin (5%), unkonjugiertes ODV (29%), konjugiertes ODV (26%) oder andere nichtaktive Metaboliten (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 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 Fehlgeburtenrate 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 Venlafaxindosis von 375 mg beim Menschen (auf Basis mg/kg). Die *no-effect*-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3-Fache der menschlichen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männliche und weibliche Ratten ODV exponiert wurden. Diese Exposition entsprach etwa dem 1- bis 2-Fachen einer Venlafaxindosis von 375 mg/Tag beim Menschen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapsel:

Zucker-Stärke-Pellets (enthalten Saccharose)
Ethylcellulose (E 462)
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553 b)
Dibutylsebacat
Ölsäure
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle:

Gelatine
Natriumdodecylsulfat

Pigmente:

Venlafaxin G.L. 37,5 mg-Retardkapseln:

Ponceau 4R (E 124)
Chinolingelb (E 104)
Titandioxid (E 171)

Venlafaxin G.L. 75 mg-Retardkapseln:

Gelborange S (E 110)
Chinolingelb (E 104)

Titandioxid (E 171)

Venlafaxin G.L. 150 mg-Retardkapseln:

Gelborange S (E 110)

Chinolingelb (E 104)

Patentblau V (E 131)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Aluminium/PVC-Blisterpackungen mit 20, 28, 30, 50, 98 und 100 Kapseln
- HDPE-Flaschen mit HDPE-Schraubverschluss und Trockenmittel (Silikagel) mit 50 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Venlafaxin G.L. 37,5 mg-Retardkapseln: 1-28850

Venlafaxin G.L. 75 mg-Retardkapseln: 1-28851

Venlafaxin G.L. 150 mg-Retardkapseln: 1-28852

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Dezember 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.