

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venlafaxin-neuraxpharm 300 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 300 mg Venlafaxin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 8,8 mg Lactose (als Monohydrat) je Retardtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Runde, bikonvexe, weiße bis fast weiße Tabletten mit einem (kleinen) Loch auf einer Seite und einem Durchmesser von 12,8 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major-Depression

Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major-Depression

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Episoden einer Major Depression:

Venlafaxin-neuraxpharm wird für Patienten empfohlen, die nicht auf die niedrigen Anfangsdosierungen von Venlafaxin ansprechen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 75 mg Venlafaxin einmal täglich. Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu 300 mg/Tag und 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.

Patienten, die mit schnellfreisetzenden Venlafaxin-Tabletten behandelt werden, können auf Venlafaxin Retardtabletten mit der am besten entsprechenden Tagesdosis umgestellt werden.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht umsetzbar/praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung. Es wird empfohlen, die Venlafaxin Retardtabletten mit einer Mahlzeit, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, einzunehmen.

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.

#### *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). 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.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### Ältere Patienten:

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

##### 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 begrenzte Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung vor. Vorsicht ist geboten und eine Dosisreduktion um mehr als 50 % sollte in Betracht gezogen werden. Bei der Therapie von Patienten mit schwerer Leberfunktions-einschränkung 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.

#### Kinder und Jugendliche:

Venlafaxin-neuraxpharm wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen ganz mit Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaus oder aufgelöst werden.

## 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 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

#### Überdosierung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, 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-dämpfenden Wirkungen, führen kann (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 (Abschnitt 4.9).

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

#### Suizid / Suizidgefährden oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgefährden, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung

engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Venlafaxin verordnet wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgeuden oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

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

#### Serotonin-Syndrom

Ein Serotonin-Syndrom, ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, kann unter Behandlung mit Venlafaxin auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, SNRI, Amphetamine, Lithium, Sibutramin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon und Pentazocin), von Arzneimitteln, die den Stoffwechsel von Serotonin beeinträchtigen (z. B. MAOIs wie Methyleneblau), von Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (siehe Abschnitt 4.3).

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

tinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) einschließen.

Das Serotonin-Syndrom in seiner schwiersten Form kann dem malignen neuroleptischen Syndrom (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-Nahrungsergänzungsmittel) 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 Erhöhung 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. Die Behandlung mit Venlafaxin sollte 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. Das Risiko von Blutungen kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Venlafaxin sollte bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich auf Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer eingestellte Patienten, vorsichtig angewendet werden.

SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

#### Serum-Cholesterin

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

#### Gleichzeitige Anwendung 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-neuraxpharm 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. Venlafaxin sollte bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung in ihrer bzw. der familiären Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

**Aggression**

Aggression kann bei einer geringen Anzahl von Patienten auftreten, die Antidepressiva einschließlich Venlafaxin erhalten haben. Hierüber wurde zu Behandlungsbeginn, bei Änderungen der Dosis und bei Beendigung der Behandlung berichtet.

Bei Patienten mit Aggression in der Vorgeschichte sollte Venlafaxin mit Vorsicht angewendet werden.

**Sexuelle Funktionsstörung**

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) / Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz Absetzen von SSRI/SNRI bestehen blieben.

**Absetreaktionen bei Beendigung der Behandlung**

Absetreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, insbesondere 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 Absetreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2 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).

**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 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 Laboruntersuchungen**

Bei Patienten, die Venlafaxin eingenommen haben, wurden bei Urin-Immuntests falsch-positive 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.

**Potenzial für gastrointestinale Obstruktion**

Da die Venlafaxin-neuraxpharm Retardtablette nicht verformbar ist und auch im Gastrointestinaltrakt ihre Form nicht merklich verändert, soll Venlafaxin-neuraxpharm normalerweise nicht bei Patienten mit vorbestehender schwerer Stenose im Bereich des Gastrointestinaltrakts (pathologisch oder iatrogen) oder Patienten mit Dysphagie oder solchen mit großen Schwierigkeiten, Tabletten zu schlucken, angewendet werden. Es gab selten Berichte über obstruktive Symptome bei Patienten mit bekannten Strukturen im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln, die eine nicht verformbare Darreichungsform mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung aufwiesen.

Auf Grund der freisetzungsverzögerten Darreichungsform soll Venlafaxin-neuraxpharm nur bei Patienten angewendet werden, die in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken.

Die Retardtablette behält ihre Form während des gesamten Verdauungsvorgangs

und wird als Ganzes mit den Fäzes ausgeschieden.

**Kinder und Jugendliche**

Venlafaxin-neuraxpharm sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgefahr) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten 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 Langzeitzahlen zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

**Venlafaxin-neuraxpharm enthält Lactose**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI)****- Irreversible nicht-selektive MAOI:**

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

**- Reversibler selektiver MAO-A-Inhibitor (Moclobemid):**

Aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms wird die Kombination von Venlafaxin mit einem reversiblen und selektiven MAOI, z. B. Moclobemid, nicht empfohlen. Nach einer Behandlung mit einem reversiblen MAO-Inhibitor kann vor Beginn einer Behandlung mit Venlafaxin eine Absetzperiode 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 nicht-selektive MAOI (Linezolid):**

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

Schwere Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, bei denen ein MAOI

kurz vor Beginn der Behandlung mit Venlafaxin oder 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**

Siehe Abschnitt 4.4

#### **ZNS-aktive Substanzen**

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

#### **Ethanol**

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, 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-dämpfenden Wirkungen, führen kann.

#### **Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern**

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

Dies beinhaltet folgende Arzneimittelklassen:

- Klasse-*la*- 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 Arzneimitteln, die das QT-Intervall signifikant verlängern, 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) und 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 geboten, wenn die Therapie eines Patienten gleichzeitig Venlafaxin und einen CYP3A4-Inhibitor umfasst.

##### **Wirkung von Venlafaxin auf andere Arzneimittel**

##### **Lithium:**

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

##### **Diazepam:**

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

##### **Imipramin:**

Venlafaxin beeinflusste die Pharmakokinetik von Imipramin und 2-Hydroxyimipramin nicht. Die AUC von 2-Hydroxydesipramin war dosisabhängig um das 2,5- bis 4,5-fache erhöht, wenn 75 mg bis 150 mg Venlafaxin täglich gegeben wurden. Imipramin beeinflusste die Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-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<sub>max</sub> um 88 %, jedoch keine Änderung der Halbwertszeit für Haloperidol. Dies sollte bei gleichzeitiger 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

seines 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<sub>max</sub> 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 über Cytochrom P450 metabolisiert werden:**

*In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin ein relativ schwacher CYP2D6-Inhibitor ist. Venlafaxin hemmt CYP3A4 (Alprazolam und Carbamazepin), CYP1A2 (Coffein) und CYP2C9 (Tolbutamid) oder CYP2C19 (Diazepam) *in vivo* nicht.

##### **Orale Kontrazeptiva:**

Seit Markteinführung wurde während der Behandlung mit Venlafaxin von ungeplanten Schwangerschaften bei Patientinnen berichtet, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Es gibt keinen klaren Beweis, dass diese Schwangerschaften das Ergebnis einer Wechselwirkung mit Venlafaxin waren. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

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

Tiereperimentelle Studien haben eine 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.

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

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

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Obwohl es keine Studien

gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit 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 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-Desmethyl-Venlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es liegen Post-Marketing-Berichte vor von gestillten Kindern, die Schreien, Reizbarkeit und unnormales Schlafverhalten zeigten. Symptome, wie sie beim Absetzen von Venlafaxin auftreten, wurden ebenfalls nach Abstellen berichtet. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Venlafaxin fortgesetzt/abgesetzt werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Venlafaxin für die Mutter getroffen werden.

#### Fertilität

Eine reduzierte Fertilität 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

Venlafaxin-neuraxpharm kann das Urteilsvermögen, das Denkvermögen und die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Daher sollte ein Patient, der Venlafaxin-neuraxpharm 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 auf den Seiten 6 und 7.

#### Asetzen 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 und Grippe-Syndrom sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Venlafaxin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Insgesamt ähnelte das Nebenwirkungsprofil von Venlafaxin (in Placebo-kontrollierten 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 Feindseeligkeit und, speziell bei Major Depression, über Selbstverletzung berichtet.

Insbesondere wurden die folgenden Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten beobachtet: Bauchschmerzen, Agitiertheit, Dyspepsie, kleinfächige 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Seit Markteinführung wurde über Überdosierung von Venlafaxin vor allem in Verbindung mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Die am häufigsten bei Überdosierung berichteten Ereignisse umfassen Tachykardie, Änderungen des Bewusstseinsgrades (von Schlafirrigkeit bis Koma), Mydriasis, Krampfanfälle und Erbrechen. Weitere berichtete Ereignisse schließen elektrokardiographische Veränderungen (z. B. Verlängerung der QT- und QRS-Strecke, Schenkelblock), Kammer-tachykardie, 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 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.

##### Empfohlene Therapie

Eine schwere Vergiftung kann eine komplexe Notfallbehandlung und Überwachung erfordern. Daher wird bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Venlafaxin empfohlen, umgehend Kontakt mit z. B. den regionalen Giftnotrufzentralen, Giftinformationszentren oder einem Spezialisten für Vergiftungen 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 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:  
Nervensystem, Psychoanaleptika; Antidepressiva; andere Antidepressiva

ATC-Code: N06AX16

**Tabelle Nebenwirkungen**

| Organsystem   | Sehr häufig  | Häufig  | Gelegentlich   | Selten  | Sehr selten              | Nicht bekannt  |
|---|--|---|--|---|--------------------------|--|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>               |  |   |  | Agranulozytose*, aplastische Anämie*, Panzytopenie*, Neutropenie*                       | Thrombozytopenie*        |  |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                              |  |   |  | Anaphylaktische Reaktionen*   |                          |  |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i>                                     |  |   |  | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)*  | Prolaktinspiegel erhöht* |  |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>                      |  | Verminderter Appetit  |  | Hyponatriämie*  |                          |  |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>                                | Schlaflosigkeit  | Verwirrtheit*, Depersonalisation*, ungewöhnliche Trauminhalte, Nervosität, Libidoabnahme, Agitiertheit*, Anorgasmie | Manie, Hypomanie, Halluzinationen, Derealisierung, Orgasmusstörungen, Bruxismus*, Apathie                  | Delirium*   |                          | Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten <sup>a</sup> , Aggression <sup>b</sup> |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                             | Kopfschmerzen* <sup>c</sup> , Schwindelgefühl, Sedierung | Akathisie*, Zittern, Parästhesien, Dysgeusie  | Synkope, Myoklonus, beeinträchtigte Balance*, beeinträchtigte Koordination*, Dyskinesien*                  | Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)*, Serotonin-Syndrom*, Krampfanfälle, Dystonien*  | Tardive Dyskinesie*      |  |
| <i>Augenerkrankungen</i>  |  | Sehstörungen, Akkommodationsstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, Mydriasis                                |  | Engwinkelglaukom*   |                          |  |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>                   |  | Tinnitus*   |  |   |                          | Schwindel  |
| <i>Herzerkrankungen</i>   |  | Tachykardie, Palpitationen*   |  | Torsade de pointes*, ventrikuläre Tachykardie*, Kammerflimmern, QT-Verlängerung im EKG* |                          |  |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>  |  | Blutdruckanstieg, Hitzewallungen  | Orthostatische Hypotonie, Hypotonie*   |   |                          |  |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> |  | Dyspnoe*, Gähnen  |  | Interstitielle Pneumonie*, pulmonale Eosinophilie*                                      |                          |  |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                    | Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung                   | Diarrhoe*, Erbrechen  | Gastrointestinale Blutung*   | Pankreatitis*   |                          |  |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                              |  |   | Leberwertveränderungen*  | Hepatitis*  |                          |  |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>         | Hyperhidrose (einschließlich Nacht-schweiß)*             | Ausschlag, Juckreiz*  | Urticaria*, Aloperie*, kleinfächige Hautblutung (Ekchymose), Angioödem*, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion | Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*          |                          |  |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>   |  | Muskelhypertonie  |  | Rhabdomyolyse*  |                          |  |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                       |  | Verzögertes Wasserlassen, Harnverhalt, Pollakisurie*  | Harninkontinenz*   |   |                          |  |

**Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen**

| Organystem  | Sehr häufig | Häufig  | Gelegentlich | Selten | Sehr selten                | Nicht bekannt             |
|---|-------------|---|--------------|--------|----------------------------|---------------------------|
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        |             | Menorrhagie*, Metrorrhagie*, erektil Dysfunktion, Ejakulationsstörungen |              |        |                            | Postpartale Hämorrhagie** |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> |             | Fatigue, Asthenie, Schüttelfrost*                                       |              |        | Schleimhautblutungen*      |                           |
| <i>Untersuchungen</i>   |             | Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, erhöhte Cholesterinwerte              |              |        | Verlängerte Blutungsdauer* |                           |

\* Nebenwirkungen, die nach der Vermarktung auftraten

\*\* Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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.

**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 Noradrenalin-Wiederaufnahme sind. Venlafaxin inhibiert außerdem die Dopamin-Wiederaufnahme schwach. Venlafaxin und sein aktiver Metabolit reduzieren die β-adrenerge Ansprechbarkeit bei Einzelgabe (Einzellösung) 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, H1-histaminergen oder α1-adrenergen Rezeptoren in vitro. Eine pharmakologische Aktivität an diesen Rezeptoren kann mit verschiedenen mit anderen Antidepressiva beobachteten Nebenwirkungen, z. B. anticholinergen, sedierenden und kardiovaskulären Nebenwirkungen, in Verbindung gebracht werden.

Venlafaxin weist keine inhibitorische Aktivität für Monoaminoxidase (MAO) auf.

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

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Die Wirksamkeit von schnell freisetzendem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression wurde in fünf randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten 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 Placebo-kontrollierten 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 achtwöchigen offenen Studie auf retardiertes Venlafaxin (75 mg, 150 mg 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 Placebo-kontrollierten 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 mg/Tag bis 200 mg/Tag, in 2 Teildosen am Tag) angesprochen hatten, nachgewiesen.

**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  $5 \pm 2$  Stunden bei Venlafaxin bzw.  $11 \pm 2$  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 einer Venlafaxin-Darreichungsform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung 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 retardierte Darreichungsform angewendet, sorgt retardiertes Venlafaxin für eine geringere Geschwindigkeit, aber das gleiche Ausmaß der Resorption wie die schnell freisetzende Darreichungsform. Nahrung beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Venlafaxin oder ODV nicht.

**Verteilung**

Venlafaxin und ODV werden in therapeutischen Konzentrationen minimal an menschliche Plasmaproteine gebunden (zu 27 % bzw. 30 %). Das Verteilungsvolumen von Venlafaxin beträgt im Steady-state  $4,4 \pm 1,6$  l/kg nach intravenöser Gabe.

**Biotransformation**

Venlafaxin wird in der Leber extensiv metabolisiert. In-vitro- und In-vivo-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin zu seinem aktiven Hauptmetaboliten ODV durch CYP2D6 verstoffwechselt wird. In-vitro- und In-vivo-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin durch CYP3A4 zu einem weniger aktiven Nebenmetaboliten, N-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 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.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Ratten ein ver-

mindertes 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 Todestfälle ist nicht bekannt. Diese Effekte traten bei 30 mg/kg/Tag auf, dem 4-fachen einer täglichen Venlafaxin-Dosis von 375 mg beim Menschen (auf Basis mg/kg). Die No-effect-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3-fache der menschlichen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Eine reduzierte Fertilität 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**

#### *Tablettenkern*

Mannitol (Ph. Eur.)  
Povidon K 90  
Macrogol 400  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### *Filmüberzug*

Celluloseacetat  
Macrogol 400  
Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-PCTFE/Aluminium Blisterpackungen  
Packungsgrößen: 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 und 500 (Klinikpackung) Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

neuraxpharm  
Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Tel. 02173 / 1060 - 0  
Fax 02173 / 1060 - 333

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

2202672.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

04.11.2019 / 04.01.2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

03/2024

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig