

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alventa, 37,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Alventa, 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Alventa, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Alventa 37,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 37,5 mg venlafaksiini venlafaksiinvesinikkloriidina.

Alventa 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 75 mg venlafaksiini venlafaksiinvesinikkloriidina.

Alventa 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 150 mg venlafaksiini venlafaksiinvesinikkloriidina.

INN. *Venlafaxinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: sahharoos.

Üks 37,5 mg prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 32,5 mg sahharoosi.

Üks 75 mg prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 65 mg sahharoosi.

Üks 150 mg prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 130 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

Alventa 37,5 mg prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Pruunikasroosad ja valged (keha: pruunikasroosa, kaas: valge) kapslid, milles on valged kuni peaaegu valged pelletid.

Alventa 75 mg prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Õrnroosad kapslid, milles on valged kuni peaaegu valged pelletid.

Alventa 150 mg prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Oranžikaspruunid kapslid, milles on valged kuni peaaegu valged pelletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

Depressiooni retsidiivide profülaktika.

Generaliseerunud ärevushäire.

Sotsiaalärevushäire.

Paanikahäire, agorafobiaga või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Depressioon

Soovitav algannus venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi kasutamisel on 75 mg üks kord ööpäevas. Kui patsiendil ei teki algannusele 75 mg ööpäevas ravivastust, võib kasulikuks osutada annuse suurendamine maksimaalse annuseni 375 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega. Kui see on sümptomite raskuse tõttu kliiniliselt põhjendatud, võib annust suurendada sagedamini, kuid mitte lühema kui 4-päevase intervalliga.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada alles pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsient peab saama ravi piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata. Depressiooni kordumise ennetamiseks võib osutada vajalikuks ka pikemaajaline ravi. Enamikul juhtudel tuleb kasutada soovitusliku annusena depressiooni kordumise profülaktikas sama annust kui ägeda depressiooni puhul.

Depressiooniravimite kasutamist tuleb jätkata vähemalt kuue kuu jooksul pärast paranemist.

Generaliseerunud ärevushäire

Venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi soovituslik algannus on 75 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel algsele annusele 75 mg ööpäevas ravivastust ei teki, võib olla kasulik suurendada annust maksimaalse annuseni 225 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada ainult pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata.

Sotsiaalärevushäire

Venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi soovituslik annus on 75 mg üks kord ööpäevas. Suuremate annuste täiendavat kasulikkust ei ole tõestatud.

Patsientidel, kellel algsele annusele 75 mg ööpäevas ravivastust ei teki, võib siiski kaaluda annuse individuaalset suurendamist maksimaalse annuseni 225 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada ainult pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata.

Paanikahäire

Soovitav on kasutada venlafaksiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi annust 37,5 mg ööpäevas 7 päeva jooksul. Seejärel tuleb annust suurendada 75 mg-ni ööpäevas. Patsientidel, kellel annusele 75 mg ööpäevas ravivastust ei teki, võib olla kasulik suurendada annust maksimaalse annuseni 225 mg ööpäevas. Annust võib suurendada 2-nädalaste või pikemate intervallidega.

Annusega seotud kõrvaltoimete ohu tõttu võib annust suurendada ainult pärast kliinilist hindamist (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja jooksul, tavaliselt mitu kuud või kauem. Ravi tuleb regulaarselt individuaalselt uuesti hinnata.

Eakad

Venlafaksiini annuse spetsiaalset kohandamist ainuüksi patsiendi vanusest lähtudes ei peeta vajalikuks.

Kuid eakate ravimisel peab olema ettevaatlik (nt neerupuudulikkuse tekkimise võimaluse ning võimalike vanusest tingitud muutuste tõttu neurotransmitterite tundlikkuses ja afiinsuses). Alati tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning annuse suurendamise vajaduse korral patsiente hoolikalt jälgida.

Lapsed

Venlafaksiini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Kontrollitud kliinilised uuringud depressiooniga lastel ja noorukitel ei näidanud venlafaksiini efektiivsust ega toeta venlafaksiini kasutamist neil patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Venlafaksiini kasutamise efektiivsust ja ohutust lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel muude näidustuste puhul ei ole kindlaks määratud.

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb üldiselt kaaluda venlafaksiini ööpäevase annuse vähendamist 50% võrra. Kliirensi individuaalse varieerumise tõttu neil patsientidel võib olla soovitav määrata neile annus individuaalselt.

Raske maksakahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid. Soovitatav on olla ettevaatlik ja kaaluda annuse vähendamist rohkem kui 50% võrra. Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel tuleb ravi potentsiaalset kasulikkust kaaluda nende patsientide ravimisega kaasneva ohuga.

Neerukahjustusega patsiendid

Kuigi patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on 30 kuni 70 ml/min, ei ole vaja annust muuta, tuleb olla nende puhul ettevaatlik. Hemodialüüsi vajavatel ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min) patsientidel tuleb annust vähendada 50% võrra. Kliirensi individuaalse varieerumise tõttu neil patsientidel võib olla soovitav määrata neile annus individuaalselt.

Venlafaksiini kasutamise katkestamisel tekkivad ärajätunähud

Tuleb vältida ravi järsku katkestamist. Ravi katkestamisel venlafaksiiniga on soovitatav seda teha ärajätunähtude tekkimise ohu vähendamiseks järk-järgult vähemalt ühe kuni kahe nädala jooksul (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Annuse järkjärguliseks vähendamiseks vajalik ajavahemik ja annuse kogus võib siiski sõltuda raviannusest, ravi kestusest ning konkreetsest patsiendist. Mõnel patsiendil võib osutada vajalikuks ravi katkestamine järk-järgult kuu või pikema perioodi jooksul. Kui pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist tekkivad sümptomid on talumatud, võib kaaluda jätkamist varem määratud annusega. Arst võib seejärel jätkata annuse vähendamist, kuid aeglasemalt.

Manustamisviis

Suukaudne.

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavaid kapsleid on soovitatav võtta koos toiduga, iga päev ligikaudu samal ajal. Kapslid tuleb koos vedelikuga tervelt alla neelata ning neid ei tohi poolitada, purustada, närida ega lahustada.

Toimeainet kiiresti vabastavaid venlafaksiini tablette kasutavad patsiendid võib viia üle venlafaksiini prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisele lähima samaväärse päevaannusega. Näiteks

toimeainet kiiresti vabastavate venlafaksiini tablettide kasutamisel 37,5 mg kaks korda ööpäevas võib minna üle venlafaksiini prolungeeritud vabastavate kapslite kasutamisele 75 mg üks kord ööpäevas. Võimalik, et vajalik on annuse individuaalne kohandamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Samaaegne ravi pöördumatu toimega monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) on vastunäidustatud serotoniinisündroomi ohu tõttu, mille sümptomiteks on nt agiteeritus, treemor ja hüpertermia. Ravi venlafaksiiniga ei tohi alustada vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga.

Ravi venlafaksiiniga tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtetega, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga. Risk püsib kuni märgatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmuda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedada.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks venlafaksiini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või -katteks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide põhjalik järelevalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel kohe arsti poole.

Lapsed

Alventa't ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ning vaenulikkust (valdavalt agressiooni, vastanduvat käitumist ja viha). Kui aga kliinilise seisundi tõttu on ravi siiski vajalik, peab suitsidaalse käitumise sümptomite tekke suhtes patsienti hoolikalt jälgima. Lisaks ei ole piisavalt ohutuselast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ning kognitiivsele ja käitumuslikule arengule.

Serotoniinisündroom

Nagu teiste serotoninergiliste ainete puhul, võib venlafaksiini kasutamise ajal kujuneda serotoniinisündroom, potentsiaalselt eluohtlik seisund, eriti ravimi kooskasutamisel teiste ainetega, mis võivad mõjutada serotoninergilist neurotransmitterite süsteemi (sealhulgas triptaanid, SSRI-d, SNRI-d, amfetamiinid, liitium, sibutramiin, liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), fentanüül ja selle analoogid, buprenorfiin, tramadool, dekstrometorfaan, tapentadool, petidiin, metadoon ja

pentasotsiin), ainetega, mis kahjustavad serotoniini metabolismi (nagu MAO inhibiitorid, nt metüleensinine), serotoniini prekursoritega (näiteks trüptofaani asendajad) või antipsühhootikumide või teiste dopamiini antagonistidega (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisündroomi sümptomite hulka võivad kuuluda muutused vaimses seisundis (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomne ebastabiilsus (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsed kõrvalekalded (nt hüperrefleksia, koordineerimishäired) ja/või seedetrakti sümptomid (nt iiveldus, oksendamine, diarröa). Serotoniinisündroom oma kõige raskemal kujul võib sarnaneda MNS-iga, mis hõlmab hüpertermiat, lihasrigiidsust, autonoomset ebastabiilsust eluliste näitajate kiire fluktuatsioonide ja vaimse seisundi muutustega.

Kui venlafaksiini kasutamine serotoniini ja/või dopamiini neurotransmissioonisüsteemi mõjutavate ainetega on kliiniliselt vajalik, on soovitatav patsiendi hoolikas jälgimine, eriti ravi alguses ja annuse suurendamise korral

Venlafaksiini kasutamine samaaegselt serotoniini prekursoritega (näiteks trüptofaani sisaldavad toidulisandid) ei ole soovitatav.

Suletudnurga glaukoom

Venlafaksiini kasutamisel võib tekkida müdriaas. Kõrgenenud silma siserõhuga või ägeda suletudnurga glaukoomi (kinnise nurga glaukoom) ohuga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Vererõhk

Venlafaksiiniga ravimisel on sageli esinenud annusega seotud vererõhu tõusu. Turuletulekujärgsel perioodil on mõnedel juhtudel esinenud kriitilisi vererõhu tõusu juhtumeid, mis on vajanud viivitamatut ravi. Enne ravi alustamist tuleks kõiki patsiente jälgida kõrge vererõhu osas ning olemasolev hüpertensioon tuleks kontrolli alla saada. Vererõhku tuleb kontrollida perioodiliselt, pärast ravi alustamist ning annuse suurendamist. Ettevaatlik tuleb olla ravimi kasutamisel patsientidel, kelle tervislikku seisundit võib vererõhu tõus kahjustada (s.o puuduliku südamefunktsiooniga patsiendid).

Südame löögisagedus

Südame löögisagedus võib kiireneda, eriti suuremate annuste korral. Ettevaatlik tuleb olla ravimi kasutamisel patsientidel, kelle tervislikku seisundit võib südamegevuse kiirenemine kahjustada.

Südamehaigus ja arütmia tekkeoht

Hiljutise müokardiinfarktiga või ebastabiilse südamehaigusega patsientidel ei ole venlafaksiini kasutamist hinnatud. Seepärast tuleb olla ravimi kasutamisel neil patsientidel ettevaatlik.

Turuletulekujärgsel perioodil on venlafaksiini kasutamisel esinenud QTc-intervalli pikenemise, *torsade de pointes*'i, ventrikulaarse tahhükardia ja fataalsete südame rütmihäirete juhtumeid ning seda eriti üleannustamisel või nendel patsientidel, kellel esinevad muud QTc-intervalli pikenemise/*torsade de pointes*'i riskifaktorid. Enne venlafaksiini määramist tõsise südame rütmihäire või pikenenud QTc-intervalliga patsientidele tuleks kaaluda ohtude ja kasulikkuse vahekorda.

Krambid

Ravi ajal venlafaksiiniga võib esineda krampe. Nagu kõikide antidepressantide puhul, tuleb olla ravi alustamisel venlafaksiiniga ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud krampe ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Krambihoogude tekkimisel tuleb ravi katkestada.

Hüponatreemia

Venlafaksiini kasutamisel võib tekkida hüponatreemia ja/või antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone, SIADH*). Seda on esinenud kõige sagedamini hüповoleemiaga või dehüdreerunud patsientidel. Eakatel, diureetikume kasutavatel või muudel vähenenud veremahuga patsientidel võib selle nähu tekkimise oht olla suurem.

Ebanormaalne veritsemine

Serotoniini tagasihaaret inhibeerivad ravimid võivad põhjustada trombotsüütide funktsiooni halvenemist. SSRI-de ja SNRI-de kasutamisega seotud veritsuste juhtumid on hõlmanud ekhümoosi, hematoome, epistaksist ja petehhiat kuni seedetrakti ja eluohtlike verejooksudeni. Venlafaksiini kasutataval patsientidel võib suureneva verejooksude oht. Nagu teistegi serotoniini tagasihaarde inhibiitorite puhul, tuleb venlafaksiini kasutamisel veritsemiskalduvusega, sealhulgas antikoagulante ja trombotsüütide inhibiitoreid kasutataval patsientidel olla ettevaatlik. SSRI-d/SNRI-d võivad tõsta sünnitusjärgse hemorraagia riski (vt lõigud 4.6 ja 4.8).

Seerumi kolesteroolitase

Kliiniliselt olulisi seerumi kolesteroolitaseme tõuse täheldati vähemalt 3 kuud kestnud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 5,3%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest ja 0,0%-l platseeboga ravitud patsientidest. Pikaajalise ravi ajal tuleb kaaluda seerumi kolesteroolitaseme mõõtmist.

Samaaegne kasutamine kehakaalu alandavate ainetega

Venlafaksiiniga ravimise ohutust ja efektiivsust selle kasutamisel koos kehakaalu alandavate ainetega, sealhulgas fentermiiniga, ei ole kindlaks määratud. Venlafaksiini samaaegne kasutamine koos kehakaalu alandavate ainetega ei ole soovitatav. Venlafaksiin ei ole näidustatud kehakaalu alandamiseks ainsa ravimina või koos teiste ravimitega.

Mania/hüpomania

Väikesel osal meeleoluhäiretega patsientidest, kes on kasutanud antidepressante, sealhulgas venlafaksiini, võib esineda maniat/hüpomaniat. Nagu teistegi antidepressantide puhul, peab venlafaksiini kasutamisel olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel endal või perekonnas on esinenud bipolaarset häiret.

Agressiivsus

Vähestel patsientidel, kes on kasutanud antidepressante, sealhulgas venlafaksiini, võib esineda agressiivsust. Seda on esinenud ravi algul, annuse muutmisel või ravi katkestamisel.

Nagu kõikide antidepressantide puhul, tuleb venlafaksiini kasutamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud agressiivsust.

Ravi katkestamine

On hästi teada, et antidepressantide puhul tekkivad ärajätunähud ning mõnikord võivad need nähud olla pikaajalised ja rasked. Patsientidel on täheldatud suitsiidi/suitsiidimõtteid ja agressiivsust venlafaksiini annustamisskeemi muutmisel, sealhulgas ravi katkestamisel. Seetõttu tuleb patsiente annuse vähendamise või ravi katkestamise korral hoolikalt jälgida (vt eespool lõik 4.4 – Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine ning agressiivsus). Ravi katkestamisel esineb sageli ärajätunähte, eriti järsul katkestamisel (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes esines ravi katkestamisel (annuste vähendamisel ja pärast vähendamist) kõrvaltoimeid ligikaudu 31%-l venlafaksiiniga ravitud patsientidest ja 17%-l platseeboga ravitud patsientidest.

Ärajätunähtude tekkeriski mõjutavad mitmed tegurid, sealhulgas raviperioodi pikkus, kasutatud annus ning annuse vähendamise kiirus. Ärajätunähtudest võivad esineda kõige sagedamini pearinglus, tundeäired (sh paresteesiad), unehäired (sh unetus ja elavad pingelised unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor ja peavalu, nägemishäired ja kõrgenenud vererõhk. Need sümptomid on üldjuhul kerged või mõõdukad; mõnel patsiendil võivad need siiski olla ka raskekujulised. Tavaliselt tekivad ärajätunähud mõne päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, ent väga harvadel juhtudel on selliste sümptomite ilmnemist täheldatud ka manustamiskorra vahelejätmise järgselt. Üldiselt kaovad need sümptomid spontaanselt kahe nädala jooksul, ent mõnede patsientide puhul võivad sümptomid kesta ka pikemalt (2...3 kuud või enam). Seetõttu on soovitatav katkestada ravi venlafaksiiniga järk-järgult mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2). Mõnel patsiendil võib ravi katkestamine kesta kuu või kauem.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Venlafaksiini kasutamisega on seostatud akatiisia teket, millele on iseloomulik subjektiivselt ebameeldiv või kurnav rahunus ning liikumisvajadus, mistõttu patsiendid ei ole suutelised pikemat aega istuma või paigal seisma. Kõige tõenäolisemalt tekib see seisund esimeste ravinädalate jooksul. Nendel patsientidel, kellel sellised sümptomid tekivad, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Seksuaalfunktsiooni häired

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)/serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4.8). Teatatud on pikaajalise seksuaalfunktsiooni häire juhtudest, mille korral sümptomid on vaatamata SSRI/SNRI kasutamise lõpetamisele püsinud.

Suukuivus

10%-l venlafaksiiniga ravitavatest patsientidest esineb suukuivust. See võib suurendada kaariese tekkimise riski ja patsientidele tuleb tuletada meelde hammaste hügieeni tähtsust.

Diabeet

Suhkruhaigusega patsientidel võib ravi SSRI või venlafaksiiniga mõjutada glükeemilist taset. Vajadusel tuleb kohandada insuliini ja/või suukaudsete antidiabeetiliste ravimite annuseid.

Koostoimed laboratoorsete testidega

Venlafaksiini kasutataval patsientidel on teatatud valepositiivsetest uriini immuunanalüüsi sõeltestidest fentsükliidiini ja amfetamiini suhtes. Selle põhjuseks on sõeltestide vähenenud spetsiifilisus. Valepositiivseid testitulemusi võib oodata mitme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist venlafaksiiniga. Kinnitavad testid, nagu gaaskromatograafia/massispektromeetria, eristavad venlafaksiini fentsükliidiinist ja amfetamiinist.

Alventa sisaldab sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Pöördumatu toimega mitteselektiivsed monoamiinoksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Venlafaksiini ei tohi kasutada koos pöördumatu toimega mitteselektiivsete monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega. Ravi venlafaksiiniga ei tohi alustada vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega mitteselektiivsete monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga. Ravi venlafaksiiniga tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega mitteselektiivsete monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Pöörduva toimega selektiivne MAO-A inhibiitor (moklobemiid)

Serotoniini sündroomi tekkimise ohu tõttu ei ole venlafaksiini kasutamine koos pöörduva toimega selektiivse MAOI-ga, näiteks moklobemiidiga, soovitatav. Pärast ravi pöörduva monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga võib enne venlafaksiini kasutamist olla lühem katkestusperiood kui 14 päeva. On soovitatav, et ravi venlafaksiiniga lõpetatakse vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöörduva toimega MAOI-ga (vt lõik 4.4).

Pöörduva toimega mitteselektiivne MAOI (linesoliid)

Antibiootikum linesoliid on nõrk pöörduva toimega mitteselektiivne MAOI ja seda ei tohi manustada venlafaksiiniga ravitavatele patsientidele (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes on hiljuti lõpetanud ravi monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga ja alustanud ravi venlafaksiiniga või hiljuti lõpetanud ravi venlafaksiiniga enne ravi alustamist monoamiinoksüdaasi inhibiitoriga, on esinenud raskeid kõrvaltoimeid. Nende kõrvaltoimete hulgas on olnud treemor, müokloonus, diaforees, iiveldus, oksendamine, nahaõhetus, pearinglus ja hüpertermia koos maliigset neuroleptilist sündroomi meenutavate nähtudega, krambihood ja surm.

Serotoniinisündroom

Nagu teistegi serotoninergiliste ainete puhul, võib ravi ajal venlafaksiiniga tekkida serotoniinisündroom, potentsiaalselt eluohtlik seisund, eriti ravimi samaaegsel kasutamisel teiste ravimitega, mis võivad mõjutada serotoninergilist neurotransmitterite süsteemi (sealhulgas triptaanid, SSRI-d, SNRI-d, amfetamiinid, liitium, sibutramiin, liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]), fentanüül ja selle analoogid, buprenorfiin, tramadool, dekstrometorfaan, tapentadool, petidiin, metadool ja pentasotsiin), ravimitega, mis kahjustavad serotoniini metabolismi (nagu MAO-inhibiitorid, nt metüleensinine), serotoniini prekursorite (näiteks trüptofaani asendajad) või antipsühhootikumide või teiste dopamiini antagonistidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kui samaaegne ravi venlafaksiini ja selektiivse serotoniini või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitori või serotoniini retseptori agonistiga (triptaan) on kliiniliselt vajalik, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi algul ja annuse suurendamisel. Venlafaksiini kasutamine samaaegselt serotoniini prekursoritega (näiteks trüptofaani sisaldavate toidulisanditega) ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Kesknärvisüsteemile toimet avaldavad ained

Venlafaksiini kasutamisega koos teiste kesknärvisüsteemile toimet avaldavate ainetega kaasnevat riski ei ole süstemaatiliselt hinnatud. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik venlafaksiini kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemile toimet avaldavate ainetega.

Etanool

Kliiniline uuring näitas, et venlafaksiin ei süvenda vaimsete ja motoorsete võimete halvenemist etanooli mõjul. Kuid nagu kõikide närvisüsteemile toimet avaldavate ainete puhul, on patsientidel soovitatav hoiduda alkoholi tarvitamisest.

QT-intervalli pikendavad ravimid

QTc-intervalli piknemise ja/või ventrikulaarse südame rütmihäire (nt *torsade de pointes*) risk suureneb kasutamisel koos ravimitega, mis pikendavad QTc-intervalli. Nende ravimite kooskasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Vastavad rühmad hõlmavad:

- Ia ja III klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, amiodaroon, sotalool, dofetiliid)
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin)
- mõned makroliidid (nt erütromütsiin)
- mõned antihistamiinikumid
- mõned kinoloonantibiootikumid (nt moksifloksatsiin).

Ülalmainitud nimekiri ei ole lõplik ning hoiduda tuleb teiste üksikute ravimite kasutamisest, mis teadaolevalt oluliselt pikendavad QT-intervalli.

Teiste ravimite mõju venlafaksiinile

Ketokonasool (CYP3A4 inhibiitor)

Farmakokineetilises uuringus ketokonasooli kasutamisega CYP2D6 kiirete ja aeglaste metaboliseerijate puhul suurenes pärast ketokonasooli manustamist venlafaksiini (CYP2D6 aeglaste ja kiirete metaboliseerijate puhul vastavalt 70% ja 21%) ja O-desmetüülvenlafaksiini (CYP2D6 aeglaste ja kiirete metaboliseerijate puhul vastavalt 33% ja 23%) kõveraallane pindala (AUC). CYP3A4 inhibiitorite (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, ketokonasool, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin) ja venlafaksiini samaaegsel kasutamisel võivad venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini tasemed tõusta. Seepärast peab olema CYP3A4 inhibiitori ja venlafaksiini samaaegsel kasutamisel ettevaatlik.

Venlafaksiini toime teistele ravimitele

Ravimid, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüümide kaudu

In vivo uuringud näitavad, et venlafaksiin on suhteliselt nõrk CYP2D6 inhibiitor. *In vivo* venlafaksiin ei pärssinud isoensüüme CYP3A4 (alprasolaam and karbamasepiim), CYP1A2 (kofeiin) ja CYP2C9 (tolbutamiid) või CYP2C19 (diasepaam).

Liitium

Venlafaksiini samaaegsel kasutamisel liitiumiga võib tekkida serotoniinisündroom (vt „Serotoniinisündroom“).

Diasepaam

Venlafaksiin ei mõjuta diasepaami ega selle aktiivse metaboliidi desmetüüldiasepaami farmakokineetikat ja farmakodünaamikat. Diasepaam ei näi mõjutavat venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Ei ole teada, kas ravimil on farmakokineetilisi ja/või farmakodünaamilisi koostoimeid teiste bensodiasepiinidega.

Imipramiin

Venlafaksiin ei mõjutanud imipramiini ega 2-OH-imipramiini farmakokineetikat. Venlafaksiini manustamisel 75 mg kuni 150 mg ööpäevas suurenes 2-OH-desipramiini kõveraalne pindala annusest sõltuvalt 2,5-kuni 4,5-kordselt. Imipramiin ei mõjutanud venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Venlafaksiini ja imipramiini samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik.

Haloperidool

Farmakokineetilises uuringus haloperidooliga leiti, et haloperidooli suukaudne üldkliirens vähenes 42% võrra, kõveraalne pindala suurenes 70% võrra, C_{max} suurenes 88% võrra, kuid poolväärtusaeg ei muutunud. Seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kes kasutavad haloperidooli ja venlafaksiini samaaegselt. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Risperidoon

Venlafaksiin suurendas risperidooni kõveraalust pindala 50% võrra, kuid ei muutnud oluliselt kogu aktiivse rühma (risperidoon ja 9-hüdroksürisperidoon) farmakokineetilist profiili. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Metoprolool

Venlafaksiini ja metoprolooli samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele nende ravimite farmakokineetilise koostoime uuringus suurenesid metoprolooli kontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30..40% võrra, muutmata selle aktiivse metaboliidi α -hüdroksümetoprolooli tasemeid plasmas. Selle tulemuse kliiniline asjakohasus hüpertensiooniga patsientidele ei ole teada. Metoprolool ei mõjutanud venlafaksiini ega selle aktiivse metaboliidi O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetilist profiili. Venlafaksiini ja metoprolooli koosmanustamisel peab olema ettevaatlik.

Indinaviir

Farmakokineetiline uuring indinaviiriga näitas indinaviiri kõveraaluse pindala vähenemist 28% võrra ja C_{max} vähenemist 36% võrra. Indinaviir ei mõjutanud venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Suukaudsed kontratseptiivid

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on teatatud soovimatutest rasestumistest patsientidel, kes võtsid suukaudseid kontratseptiive ravi ajal venlafaksiiniga. Puuduvad kindlad tõendid, et need rasestumised olid põhjustatud koostoimest venlafaksiiniga. Koostoimete uuringuid hormonaalsete kontratseptiividega ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Venlafaksiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on siiski teadmata. Seetõttu võib venlafaksiini raseduse ajal tarvitada vaid sel juhul, kui ravi eeldatav kasulikkus kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud.

Vaatlusandmed näitavad sünnitusjärgse hemorraagia kõrge riski (vähem kui 2-kordne) pärast kokkupuudet SSRI-de/SNRI-dega kuu aja jooksul enne sünnitust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Nagu teistegi serotoniini tagasihaarde inhibiitorite puhul (SSRI/SNRI), võivad vastsündinutel tekkida ärajätunähud, kui venlafaksiini kasutatakse kuni nende sünnini või selle kasutamine lõpetatakse veidi enne sündi. Mõnel vastsündinul, kes puutusid venlafaksiiniga kokku raseduse kolmanda trimestri hilisemas osas, tekkisid tüsistused, mille tõttu nad vajasisid sondi kaudu toitmist, hingamisfunktsiooni toetust või pikaajalist haiglaravi. Sellised tüsistused võivad tekkida kohe pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinutel (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*, PPHN). Kuigi uuringutes ei ole ilmnenud seost PPHN ja SNRI ravi vahel, ei saa välistada potentsiaalset riski venlafaksiiniga, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

SSRI/SNRI kasutamisel emal raseduse lõppjärgus võib vastsündinutel täheldada järgmisi sümptomeid: ärrituvus, treemor, hüpotoonia, pikaajalised nutuhood ja raskused imemise või uinumisega. Need sümptomid võivad tuleneda kas serotoninergilisest toimest või ravimiga kokkupuutest. Enamikul juhtudel tekivad need tüsistused kohe või 24 tunni jooksul pärast sündi.

Imetamine

Venlafaksiin ja tema aktiivne metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin erituvad rinnapiima. Turuletulekujärgselt on esinenud venlafaksiini kasutavate emade rinnapiima saavatel lastel ärrituvust, liigset nuttu ja muutunud unerežiimi. Samuti on kirjeldatud imetamise lõpetamisel tekkivat venlafaksiini manustamise katkestamisest tingitud sümptomite kujunemist. Ohtu imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb langetada otsus, kas jätkata/lõpetada rinnapiimaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi venlafaksiiniga. Otsustamisel võetakse arvesse nii rinnaga toitmise kasulikkust lapsele kui ka venlafaksiini ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Uuringus, milles manustati O-desmetüülvenlafaksiini nii isastele kui ka emastele rottidele, täheldati viljakuse vähenemist. Selle leiu asjakohasus inimesele ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõik psühhoaktiivsed ravimid võivad kahjustada otsustusvõimet, mõtlemist ja motoorseid oskusi. Seepärast tuleb kõiki venlafaksiini kasutavaid patsiente hoiatada nende võime suhtes juhtida sõidukit või kasutada ohtlikke masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed, millest kliinilistes uuringutes teatati väga sageli (>1/10) olid iiveldus, suukuivus, peavalu ja higistamine (kaasa arvatud öised higistamised).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ning esinemissageduse kategooria järgi ja igas kategoorias meditsiinilise tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>				Agranulo-tsütoos*, aplastiline aneemia*, pantsütopeenia*, neutropeenia*	Trombo-tsütopeenia*	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				Anafülaktiline reaktsioon*		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>				Antidiureetilise hormooni liignõristus*	Vere prolaktiini sisalduse tõus*	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Söögiisu langus		Hüponatreemia*		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus	Segasusseisund*, depersonalisatsioon*, ebanormaalsed unenäod, närvilisus, libiido langus, agiteeritus*, anorgasmia	Mania, hüpomania, hallutsinatsioonid, derealisatsioon, orgasmihäired, hammaste kiristamine, apaatia	Deliirium*		Suitsidaalsed mõtted ja suitsidaalne käitumine ^a , agressiivsus ^b
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu* ^c , pearinglus, sedatsioon	Akatiisia*, treemor, paresteesia, düsgeusia	Sünkoop, müokloonus, koordinaatsiooni- ja tasakaaluhäired*, düskineesia*	Maliigne neuroleptiline sündroom*, serotoniini-sündroom*, krambid, düstoonia*	Hilisdüskineesia*	
<i>Silma kahjustused</i>		Nägemishäired, akommodatsiooni häire, sh ähmane nägemine, müdriaas		Suletudnurga glaukoom*		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Tinnitus*				Vertiigo
<i>Südame häired</i>		Tahhükardia, palpitatsioonid*		<i>Torsade de pointes</i> *, ventrikulaarne tahhükardia*, ventrikulaarne fibrillatsioon, EKGs QT-intervalli pikenemine*		Stressist põhjustatud kardiomiopaatia (takotsubo kardiomiopaatia)*
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpertensioon, kuumahood	Ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon*			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Düspnoe*, haigutamine		Interstitsiaalne kopsuhaigus*, pulmonaalne eosinofilia*		
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus, suukuivus, kõhukinnisus	Kõhulahtisus*, oksendamine	Seedetrakti verejooks*	Pankreatiit*		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides*	Hepatiit*		

<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Hüperhidroos*, sh õine higistamine*	Lööve, pruritus*	Urtikaaria*, alopeetsia*, ekhümoos, angioödeem*, valgustundlikkusreaktsioon	Stevensi-Johnsoni sündroom*, epidermise toksiline nekrolüüs*, multiformne erüteem*		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		Hüpertoonia		Rabdomüolüüs*		
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Katkendlik urineerimine, kusepeetus, pollakisuuria*	Kusepidamatus			
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rimnanäärme häired</i>		Menorraagia*, metrorraagia*, erektsioonihäire, ejakulatsioonihäire				Sünnitusjärgne hemorraagia ^d
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Väsimus, asteenia, külmavärinad*			Limaskestade veritsus*	
<i>Uuringud</i>		Kehakaalu tõus, kehakaalu langus, vere kolesterooli sisalduse tõus			Veritsusaja pikenemine*	

*Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

a Venlafaksiini ravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

b Vt lõik 4.4.

c Kliiniliste uuringute koondandmete kohaselt esines peavalu venlafaksiini ja platseebo kasutajatel sarnaselt.

d Sellest kõrvaltoimest on teatatud SSRI/SNRI rühma ravimite puhul (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Ravi lõpetamine

Ravi lõpetamisel venlafaksiiniga (eriti järsul katkestamisel) tekivad sageli ärajätusümptomid. Kõige sagedamini esinenud nähud on pearinglus, sensoorsed häired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja intensiivsed unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, vertiigo, peavalu ja gripisündroom, nägemishäired ja kõrgenenud vererõhk. Need sümptomid on üldjuhul kerged või möödud ja mööduvad iseenesest; mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised ja/või püsida pikemat aega. Seepärast on soovitatav katkestada ravi venlafaksiiniga, kui seda enam ei vajata, järk-järgult, annuse järkjärgulise vähendamise teel. Mõnel patsiendil on siiski täheldatud annuse vähendamise või ravi katkestamise korral rasket agressiivsust ja suitsiidimõtteid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Lastel ja noorukitel (6- kuni 17-aastased) oli venlafaksiini kõrvaltoimete profiil (platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes) üldiselt samasugune kui täiskasvanutel. Nagu täiskasvanutelgi, täheldati söögiisu vähenemist, kehakaalu langust, vererõhu tõusu ja seerumi kolesteroolitaseme tõusu (vt lõik 4.4).

Lastel kliinilistes uuringutes täheldati kõrvaltoimena enesetapumõtteid. Sagenesid ka vaenulikkuse ning, eriti depressiooni korral, ka enesevigastuste juhud.

Lastel täheldati eelkõige järgmisi kõrvaltoimeid: kõhuvalu, agiteeritus, düspepsia, ekhümoos, epistaksis ja müalgia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügi loa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Turuletulekujärgselt esines venlafaksiini üleannustamist kombinatsioonis alkoholi ja/või teiste ravimitega. Kõige sagedamad üleannustamisnähud on tahhükardia, muutused teadvuse tasemes (somniaalsusest koomani), müdriaas, krampid ja oksendamine. Muude nähtude hulka kuuluvad muutused elektrokardiogrammis (EKG-s) (QT-intervalli pikenemine, Hisi kimbu blokaad, QRS-kompleksi pikenemine), ventrikulaarne tahhükardia, bradükardiat, hüpotensioon, vertiigo ja surm.

Avaldatud retrospektiivsetes uuringutes märgitakse, et venlafaksiini üleannustamise surmaga lõppemise oht võib olla suurem kui SSRI-tüüpi antidepressantide puhul, kuid väiksem kui tritsükliliste antidepressantide puhul. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et venlafaksiiniga ravitavatel patsientidel on enesetapu ohutegureid rohkem kui SSRI-ga ravitavatel patsientidel. Ei ole teada, mil määral surmaga lõppemise ohu täheldatud suurenemine võib olla põhjustatud venlafaksiini toksilisusest üleannustamise korral ning mitte niivõrd venlafaksiiniga ravitavate patsientide teatavatest iseärasustest. Üleannustamisohu vähendamiseks tuleb venlafaksiini ordineerida võimalikult väikestes patsiendi head ravi tagavates kogustes.

Soovituslik ravi

Soovitatakse rakendada üldisi toetava ja sümptomaatilise ravi meetmeid; tuleb jälgida südame rütmi ja elutähtsaid parameetreid. Aspireerimisohu korral ei ole oksendamise esilekutsumine soovitatav. Vahetult pärast ravimi manustamist või sümptomitega patsientidel võib teha maoloputust, võib manustada ka aktiveeritud sütt, mis piirab toimeaine imendumist. Teadaolevalt ei anna diureesi forsseerimine, dialüüs, hemoperfusioon ega verevahetus soodsat efekti. Venlafaksiini spetsiaalseid antidoote ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, teised antidepressandid, ATC-kood: N06AX16.

Toimemehhanism

Venlafaksiini antidepressiivse toime mehhanism inimestel arvatakse olevat seotud neurotransmitterite aktiivsuse suurendamisega kesknärvisüsteemis. Prekliinilised uuringud on näidanud, et venlafaksiin ja tema peamine metaboliit O-desmetüülvenlafaksiin (ODV) on tugevad serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid. Venlafaksiin inhibeerib nõrgalt ka dopamiini tagasihaaret. Venlafaksiin ja selle aktiivne metaboliit vähendavad beeta-adrenergilist reaktsiooni pärast nii ühekordse annuse manustamist kui ka korduvat manustamist. Venlafaksiin ja ODV on oma toimelt neurotransmitterite tagasihaardele ja retseptoritega seondumisele väga sarnased.

Venlafaksiinil puudub *in vitro* praktiliselt igasugune afiinsus roti aju koliinergiliste, H₁-histamiinergiliste või α₁-adrenergiliste retseptorite suhtes. Nende retseptorite farmakoloogilist aktiivsust võib aga seostada erinevate kõrvaltoimetega, mis esinevad teiste antidepressantide puhul, nt antikolinergilised, sedatiivsed ja kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed.

Venlafaksiinil ei ole monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibeerivat toimet.

In vitro uuringud näitasid, et venlafaksiinil praktiliselt puudub afiinsus opiaatide või bensodiasepiini suhtes tundlike retseptorite suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Depressioon

Venlafaksiini toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide efektiivsust depressiooni ravis tõestati viie randomiseeritud topeltpimedas lühiajalise 4...6-nädalase platseebokontrollitud uuringuga, milles kasutati annuseid kuni 375 mg ööpäevas. Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide efektiivsus depressiivsete episoodide raviks määrati kindlaks kahes lühiajalises platseebokontrollitud uuringus kestusega 8 kuni 12 nädalat, milles kasutati annuseid 75...225 mg ööpäevas.

Ühes pikemaajalises uuringus randomiseeriti täiskasvanud ambulatoorsed patsiendid, kellel oli tekkinud ravivastus 8-nädalases avatud uuringus venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega (75, 150 või 225 mg), sama venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide annusega jätkavasse või platseebo rühma kuni 26 nädalaks, mille jooksul jälgiti retsidiivide teket.

Teises pikemaajalises uuringus määrati kindlaks venlafaksiini efektiivsus korduvate depressiivsete episoodide ennetamisel 12 kuu jooksul platseebokontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus korduvate depressiivsete episoodidega ambulatorsetel täiskasvanud patsientidel, kellel oli tekkinud viimase depressiooniepisoodi puhul ravivastus venlafaksiini suhtes (100...200 mg ööpäevas või kaks korda ööpäevas).

Generaliseerunud ärevushäire

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust generaliseerunud ärevushäire ravis määrati kindlaks kahes 8-nädalases platseebokontrollitud püsiva annusega (75...225 mg ööpäevas) uuringus, ühes 6-kuulises platseebokontrollitud püsiva annusega (75...225 mg ööpäevas) uuringus ja ühes 6-kuulises platseebokontrollitud paindliku annusega (37,5, 75 ja 150 mg ööpäevas) uuringus täiskasvanud ambulatorsete patsientidega.

Kuigi tõestati ka annuse 37,5 mg ööpäevas paremust platseeboga võrreldes, ei olnud selle annuse efektiivsus sama järjekindel kui suurematel annustel.

Sotsiaalärevushäire

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust sotsiaalärevushäire ravis määrati kindlaks neljas topeltpimedas paralleelrühmaga 12-nädalases mitmekeskuselises platseebokontrollitud paindlike annustega uuringus ja ühes topeltpimedas paralleelrühmaga 6-kuulises platseebokontrollitud püsiva/paindliku annusega uuringus täiskasvanud ambulatorsete patsientidega. Patsientidele manustati annuseid vahemikus 75...225 mg ööpäevas.

Puudusid tõendid selle kohta, et rühmas annusega 150...225 mg ööpäevas oleks olnud ravimi efektiivsus 6-kuulise uuringu jooksul suurem kui annust 75 mg ööpäevas kasutanud rühmas.

Paanikahäire

Venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite efektiivsust paanikahäire raviks määrati kindlaks kahes topeltpimedas 12-nädalases mitmekeskuselises platseebokontrollitud uuringus paanikahäirega täiskasvanud patsientidega koos agorafobiaga või ilma. Algannusena kasutati paanikahäire uuringutes 7 päeva vältel annust 37,5 mg ööpäevas. Seejärel said patsiendid ühes uuringus püsivaid annuseid 75 või 150 mg ööpäevas ja teises uuringus 75 või 225 mg ööpäevas.

Efektiivsust määrati kindlaks ka ühes pikaajalises topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelrühmaga uuringus ravimi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse ja haiguse tagasituleku ennetamise kohta täiskasvanud ambulatorsetel patsientidel, kellel oli tekkinud avatud uuringus ravivastus. Patsiendid jätkasid sama venlafaksiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi annuse kasutamist, mida nad olid kasutanud avatud faasi lõpul (75, 150 või 225 mg).

Südame elektrofüsioloogia

Tervete uuringus osalejatega tehtud põhjalikus QTc eriuuringus ei pikendanud venlafaksiin

supraterapeutilises annuses 450 mg ööpäevas (225 mg kaks korda ööpäevas) QT-intervalli kliiniliselt olulisel määral. Siiski on turuletulekujärgselt teatatud QTc piknemise/*torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse südame rütmihäire juhtudest, seda eriti üleannustamise korral või nendel patsientidel, kellel esinevad muud QTc piknemise/*torsade de pointes*'i riskifaktorid (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Venlafaksiin metaboliseerub ulatuslikult, eelkõige aktiivseks metaboliidiks O-desmetüülvenlafaksiiniks.

Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini keskmised poolväärtusajad vereplasmas \pm standardhälve on vastavalt 5 ± 2 ja 11 ± 2 tundi. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini stabiilsed kontsentratsioonid saavutatakse 3 päeva jooksul alates suukaudse mitme annusega ravi alustamisest. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini kineetika on annusevahemikus 75 mg kuni 450 mg ööpäevas lineaarne.

Imendumine

Ühekordsel manustamisel imendub vähemalt 92% suukaudsest toimeainet kiiresti vabastava venlafaksiini annusest. Presüsteemse metabolismi tõttu on venlafaksiini absoluutne biosaadavus 40...45%. Pärast toimeainet kiiresti vabastava venlafaksiini manustamist saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid venlafaksiinil 2 ja ODV-l 3 tunni jooksul. Toimeainet prolongeeritult vabastavate venlafaksiini kapslite manustamisel on venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini plasmakontsentratsioonid maksimaalsed vastavalt 5,5 ja 9 tundi pärast manustamist. Kui venlafaksiini võrdseid päevaannuseid manustatakse kas toimeainet kiiresti vabastava tableti või toimeainet prolongeeritult vabastava kapsli kujul, saavutatakse toimeainet prolongeeritult vabastava kapsli puhul aeglasem, kuid sama ulatusega imendumine kui toimeainet kiiresti vabastava tableti puhul. Toit ei mõjuta venlafaksiini ega O-desmetüülvenlafaksiini biosaadavust.

Jaotumine

Venlafaksiin ja O-desmetüülvenlafaksiin seonduvad terapeutilistes annustes inimese plasmavalkudega minimaalselt (vastavalt 27% ja 30%). Venlafaksiini jaotusmaht stabiilses olekus pärast intravenooset manustamist on $4,4\pm 1,6$ l/kg.

Biotransformatsioon

Venlafaksiin allub ulatuslikule esmase passaaži metabolismile maksas. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin biotransformeerub peamiselt CYP2D6 osalusel ning metaboolseks produktiks on peamiselt metaboliit ODV. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin metaboliseerub ka vähemtähtsaks ja vähemaktiivseks metaboliidiks N-desmetüülvenlafaksiiniks – seda reaktsiooni katalüüsib CYP3A3/4. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et venlafaksiin on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Venlafaksiin ei pärssinud isoensüüme CYP1A2, CYP2C9 ega CYP3A4.

Eritumine

Venlafaksiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Ligikaudu 87% venlafaksiini annusest eritub uriiniga 48 tunni jooksul nii muutumatul kujul venlafaksiinina (5%), mittekonjugeeritud ODV-na (29%), konjugeeritud ODV-na (26%) ning teiste vähemoluliste inaktiivsete metaboliitidena (27%). Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini keskmised tasakaalukontsentratsiooni plasmakliirensid \pm standardhälve on vastavalt $1,3\pm 0,6$ l/h/kg ja $0,4\pm 0,2$ l/h/kg.

Patsientide erirühmad

Vanus ja sugu

Patsiendi vanus ja sugu ei mõjuta oluliselt venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini farmakokineetikat.

CYP2D6 kiired/aeglased metaboliseerijad

Venlafaksiini plasmakontsentratsioonid on CYP2D6 aeglaste metaboliseerijate puhul kõrgemad kui kiirete metaboliseerijate puhul. Kuna venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiiniga üldine kokkupuude

(kõveraalne pindala) on nii aeglase kui ka kiirete metaboliseerijate puhul ühesugune, ei ole nende kahe rühma puhul vaja kasutada venlafaksiini erinevaid annustamisstrateegiaid.

Maksakahjustus

Child-Pugh raskusastmega A (kerge maksakahjustus) ja Child-Pugh raskusastmega B (mõõdukas maksakahjustus) patsientidel pikenesid venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini poolväärtusajad võrreldes tervete isikutega. Venlafaksiini ja O-desmetüülvenlafaksiini suukaudne kliirens vähenes. Tähelepanuväärne individuaalseid erinevusi. Raske maksakahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Dialüüsiga patsientidel pikenes venlafaksiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 180% võrra ja kliirens vähenes ligikaudu 57% võrra võrreldes tervete isikutega, kuid O-desmetüülvenlafaksiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 142% võrra ja kliirens vähenes ligikaudu 56% võrra. Raske neerukahjustusega patsientidel ja hemodialüüsi saavatel patsientidel on annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Venlafaksiini uuringud hiirtel ja rottidel ei näidanud kartsinogeense toime olemasolu. Venlafaksiin ei olnud väga erinevates *in vitro* ja *in vivo* uuringutes mutageenne.

Loomadega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes esines rottidel poegade kehakaalu langust, surnult sündide osakaalu suurenemist ning järglaskonna surevuse suurenemist 5 esimesel laktatsioonipäeval. Nende surmajuhtumite põhjus ei ole teada. Neid toimeid täheldati annusega 30 mg/kg ööpäevas, mis on 4 korda suurem inimese ööpäevasest annusest 375 mg venlafaksiini (mg/kg alusel). Nende leidude suhtes toimeta annus oli inimese annusest 1,3 korda suurem. Võimalik oht inimesele ei ole teada.

Uuringus, milles manustati O-desmetüülvenlafaksiini nii isastele kui ka emastele rottidele, täheldati viljakuse vähenemist. Need annused ületasid ligikaudu 1...2-kordselt inimestele manustatavat venlafaksiini annust 375 mg ööpäevas. Selle leiu asjakohasus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

suhkrusfäärid (sahharoos ja maisitärklis)
hüdrosüpropüültselluloos (E463)
povidoon K-30 (E1201)
etüültselluloos
dibutüülsebakaat
talk (E553B)

Kapsli kest:

želatiin
punane raudoksiid (E172)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172) - ainult 75 mg ja 150 mg kapslite koostises

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (alumiinium/PVC/PVDC-foolium): 7 (ainult 37,5 mg kapslid), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 või 112 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit karbis.

HDPE lastekindel purk: 50, 100 või 250 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Alventa 37,5 mg: 543407

Alventa 75 mg: 543507

Alventa 150 mg: 543307

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Alventa 37,5 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.03.2012

Alventa 75 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.03.2012

Alventa 150 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2021