FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zaredrop 75 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 84,86 mg Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 75 mg Venlafaxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 300 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), 1 mg Natriumbenzoat (E 211) und 15,8 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klar und farblos oder leicht gelblich

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Zur Prävention des Wiederauftretens neuer Episoden einer Major Depression (Rezidivprophylaxe).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Episoden einer Major Depression

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für schnell freisetzendes Venlafaxin 75 mg/Tag auf zwei Einzelgaben verteilt, die jeweils zu einer Mahlzeit einzunehmen sind. Patienten, die nicht auf die Initialdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können aus Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 375 mg/Tag Nutzen ziehen. Dosiserhöhungen können in Abständen von 2 Wochen oder länger erfolgen. Falls aufgrund der Symptomschwere klinisch angezeigt, können Dosiserhöhungen in häufigeren, aber nicht geringeren Abständen als 4 Tagen erfolgen.

Aufgrund des Risikos für dosisabhängige Nebenwirkungen sollten Dosiserhöhungen nur nach einer klinischen Beurteilung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die niedrigste wirksame Dosis sollte beibehalten werden.
Die Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, behandelt werden. Die Behandlung sollte in regelmäßigen Zeitabständen fallweise neu überprüft werden. Eine Langzeitbehandlung kann auch zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression (MDE) angebracht sein. In den meisten Fällen ist die empfohlene Dosis zur Prävention des Wiederauftretens neuer Episoden einer Major Depression die Dosis, die während der aktuellen Episode angewendet wurde.

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Venlafaxin wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.
Kontrollierte klinische Studien an Kindern und Jugendlichen mit einer Major Depression konnten eine Wirksamkeit nicht demonstrieren und stützen die Anwendung von Venlafaxin bei diesen Patienten nicht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venlafaxin in anderen Anwendungsgebieten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionseinschränkung sollte im Allgemeinen eine Dosisreduktion um 50 % in Betracht gezogen werden. Jedoch kann aufgrund der interindividuellen Variabilität der Clearance eine individuelle Dosisanpassung erwünscht sein.

Es liegen limitierte Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung vor. Vorsicht ist ratsam und eine Dosisreduktion um mehr als 50 % sollte in Betracht gezogen werden. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung sollte der mögliche Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Obwohl keine Änderung der Dosierung bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30 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 bei diesen Patienten kann eine individuelle Dosisanpassung erwünscht sein.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Venlafaxin

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Venlafaxin sollte die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen reduziert werden, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Der notwendige Zeitraum für eine Dosisreduktion und die zu reduzierende Menge können jedoch von der Dosis, der Therapiedauer und dem individuellen Patienten abhängen. Bei einigen Patienten muss das Absetzen möglicherweise sehr allmählich über einen Zeitraum von Monaten oder länger erfolgen. Wenn nach einer 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.

Patienten, die mit schnell freisetzenden Darreichungsformen von Venlafaxin behandelt werden, können auf retardierte Venlafaxin-Darreichungsformen mit der am besten entsprechenden Tagesdosis umgestellt werden. Beispielsweise können von schnell freisetzender Venlafaxin Lösung zum Einnehmen 37,5 mg zweimal täglich auf retardierte Venlafaxin-Kapseln / Tabletten 75 mg einmal täglich umgestellt werden. Individuelle Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Art der Anwendung

Die Flasche ist mit einem Adapter für eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Graduierung ausgestattet und mit einem kindergesicherten Schraubdeckel verschlossen.
0,5 ml Lösung entsprechen 37,5 mg Venlafaxin.
Zur Entnahme der verordneten Dosis der Lösung ist die Applikationsspritze in den Adapter einzuführen.
Mit aufgesetzter Applikationsspritze die Flasche auf den Kopf drehen.
Langsam den Spritzenkolben zurückziehen, um die verordnete Dosis aufzuziehen.
Zur Entfernung eventuell vorhandener Luftblasen leicht an den Spritzenzylinder klopfen und langsam auf den Spritzenkolben drücken, um die Luft zu entfernen.

Es wird empfohlen, die Venlafaxin-Lösung zum Einnehmen zu einer Mahlzeit täglich etwa zur gleichen Uhrzeit einzunehmen. Die Lösung ist vor der Einnahme mit Wasser zu verdünnen.

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitiertheit, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert.
Die Behandlung mit Venlafaxin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer eingeleitet werden.
Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer 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-dämpfende 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/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten 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 Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von Placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

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

Kinder und Jugendliche

Zaredrop wird nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Serotonin-Syndrom

Unter Behandlung mit Venlafaxin können, wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen, ein potenziell lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom oder dem malignen neuroleptisches Syndrom (MNS) ähnliche Reaktionen auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von anderen serotonergen Wirkstoffen (einschließlich SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren), Triptane, Amphetamine, Lithium, Sibutramin, Johanniskraut *[Hypericum perforatum]*, Fentanyl und seine Analoga, Tramadol, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon, Buprenorphin-haltige Arzneimittel und Pentazocin), von Wirkstoffen, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen wie MAO-Hemmer (z. B. Methylenblau), von Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

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

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie erwogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin mit Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmitteln) wird nicht empfohlen.

Störung der Sexualfunktion

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende Störungen der Sexualfunktion berichtet, bei denen die Symptome trotz Absetzung der SNRI bestehen blieben.

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 Arrhythmie-Risiko

Venlafaxin wurde nicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt oder instabiler Herzerkrankung untersucht. Daher sollte es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Nach 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 weiteren Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung/TdP. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis sollte abgewogen werden, bevor Venlafaxin Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen oder QTc-Verlängerung verordnet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Krampfanfälle

Unter der Behandlung mit Venlafaxin können Krampfanfälle auftreten. Wie bei allen Antidepressiva sollte die Behandlung mit Venlafaxin bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit Vorsicht begonnen werden. Zudem sind die betroffenen Patienten engmaschig zu überwachen. Die Behandlung ist bei jedem Patienten zu beenden, bei dem sich Krampfanfälle entwickeln.

Hyponatriämie

Unter Venlafaxin können Fälle von Hyponatriämie und/oder des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) auftreten. Dies wurde meist bei Patienten mit Volumenmangel oder dehydrierten Patienten berichtet. Bei älteren Patienten, bei Patienten unter einer Diuretikatherapie sowie bei Patienten mit anderweitigem Volumenmangel kann das Risiko hierfür erhöht sein.

Anomale Blutungen

Arzneimittel, die die Serotoninaufnahme hemmen, können zu einer verringerten Thrombozytenfunktion führen. Blutungen in Zusammenhang mit der Anwendung von SSRI und SNRI reichten von Ekchymosen, Hämatomen, Epistaxis und Petechien bis hin zu gastrointestinalen und lebensbedrohlichen Blutungen. Das Risiko von Haut- oder Schleimhautblutungen einschließlich gastrointestinaler Blutung kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Wie bei anderen Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren sollte Venlafaxin bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich auf Antikoagulantien und Thrombozyten-Aggregationshemmer eingestellte Patienten, vorsichtig angewendet werden.
SSRI/SNRI können das Risiko für postpartale Blutungen erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Serum-Cholesterin

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

Gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen zur Gewichtsreduktion

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

Manie/Hypomanie

Eine Manie/Hypomanie kann bei einem kleinen Teil der Patienten mit einer affektiven Störung auftreten, die Antidepressiva einschließlich Venlafaxin erhalten haben. Wie bei anderen Antidepressiva auch, sollte Venlafaxin 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, wie andere Antidepressiva auch, mit Vorsicht angewendet werden.

Absetzen der Behandlung

Das Auftreten von Absetzreaktionen ist bei Antidepressiva gut bekannt, und diese Wirkungen können in manchen Fällen langanhaltend und schwerwiegend sein. Suizid/Suizidgedanken und Aggression wurden bei Änderungen des Venlafaxin-Dosierungsschemas, einschließlich während des Absetzens der Behandlung, beobachtet. Daher sind die Patienten bei einer Dosisreduktion oder beim Absetzen der Behandlung engmaschig zu überwachen (siehe oben in Abschnitt 4.4 – „Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung“ und „Aggression“).

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Nebenwirkungen bei Beendigung der Behandlung (während und nach der Dosisreduktion) bei etwa 31 % der Patienten auf, die mit Venlafaxin behandelt wurden und bei 17 % der Patienten, die Placebo einnahmen.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Kopfschmerzen Sehstörungen und Blutdruckanstieg sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).
Bei einigen Patienten kann das Absetzen über Monate oder länger erforderlich sein.

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.

Arzneimittel-Labortest-Wechselwirkungen

Bei Patienten unter Venlafaxin wurden bei Urin-Immuntests falsch-positive Testergebnisse auf Phencyclidin (PCP) und Amphetamine berichtet. Grund hierfür ist die fehlende Spezifität der Immuntests. Mit solch falsch-positiven Testergebnissen ist auch noch mehrere Tage nach Absetzen der Venlafaxin-Therapie zu rechnen.
Bestätigende Untersuchungen wie Gaschromatographie/Massenspektrometrie differenzieren Venlafaxin gegenüber PCP und Amphetaminen.

Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumbenzoat (E 211)
Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml.

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

Ethanol
Dieses Arzneimittel enthält 15,8 mg/ml Ethanol (Bestandteil von Anis-Aroma) entsprechend 1,58% w/v. Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

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

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

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

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

Serotonin-Syndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann unter Behandlung mit Venlafaxin ein Serotonin-Syndrom, ein möglicherweise lebensbedrohlicher Zustand, auftreten; insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, SNRI, Amphetamine, Lithium, Sibutramin, Tramadol oder Johanniskraut [Hypericum perforatum], Fentanyl und seine Analoga, Dextromethorphan, Tapentadol, Pethidin, Methadon, Buprenorphin-haltige Arzneimittel und Pentazocin), von Arzneimitteln, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich MAOI, z.B. Methylenblau), oder von Serotonin-Präkursoren (z.B. als Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn aus klinischen Gründen eine gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und einem SSRI, einem SNRI oder einem Serotoninrezeptor-Agonisten (Triptan) nötig ist, wird zu einer sorgfältigen Beobachtung des Patienten besonders zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen geraten. Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Serotonin-Präkursoren (z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmittel) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

ZNS-aktive Wirkstoffe

Das Risiko der Anwendung von Venlafaxin in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Wirkstoffen wurde nicht systematisch untersucht. 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-dämpfende Wirkungen, führen kann.

Einfluss von Venlafaxin auf andere Arzneimittel, die durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden

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

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern

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

Zu den relevanten Arzneimittelklassen gehören:
- Klasse-Ia- und -III-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin)
- einige Makrolide (z. B. Erythromycin)
- einige Antihistaminika
- einige Chinolon-Antibiotika (z. B. Moxifloxacin)

Die obige Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Ebenfalls zu vermeiden ist die gleichzeitige Anwendung bestimmter anderer Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall erheblich verlängern.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Venlafaxin

Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor)
In einer pharmakokinetischen Studie führte die Gabe von Ketoconazol bei CYP2D6-extensiven Metabolisierern (EM) bzw. CYP2D6-schwachen Metabolisierern (*Poor Metabolisers* = PM) zu einer erhöhten AUC von Venlafaxin (70 % bzw. 21 % bei CYP2D6 PM bzw. EM) und von O-Desmethylvenlafaxin (33 % bzw. 23 % bei 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 zu einem Anstieg der Spiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin führen. 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 Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Diazepam und seinem aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam. Diazepam scheint die Pharmakokinetik von Venlafaxin oder O-Desmethylvenlafaxin nicht zu beeinflussen. Es ist nicht bekannt, ob eine pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Wechselwirkung mit anderen Benzodiazepinen besteht.

Imipramin
Venlafaxin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Imipramin und 2-Hydroxyimipramin. 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 hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Anwendung 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 Cmax um 88 %, jedoch keine Änderung der Halbwertszeit für Haloperidol. Dies sollte bei gleichzeitig mit Haloperidol und Venlafaxin behandelten Patienten beachtet werden. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

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

Metoprolol
Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Metoprolol bei gesunden Probanden in einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit beiden Arzneimitteln führte zu einer Erhöhung der Metoprolol-Plasmakonzentration um ca. 30 – 40 % bei unveränderter Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten α-Hydroxy-Metoprolol. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für Patienten mit Bluthochdruck ist nicht bekannt. Metoprolol veränderte das pharmakokinetische Profil von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin nicht. Bei gleichzeitiger Gabe von Venlafaxin und Metoprolol ist Vorsicht geboten.

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

Orale Kontrazeptiva
Nach Markteinführung wurde über unbeabsichtigte Schwangerschaften bei Frauen berichtet, die während der Behandlung mit Venlafaxin orale Kontrazeptiva einnahmen. Es gibt keinen eindeutigen Beleg dafür, dass diese Schwangerschaften die Folge 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. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Venlafaxin darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Wie bei anderen Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI/SNRI) können bei Neugeborenen Absetzerscheinungen auftreten, wenn Venlafaxin bis zur oder kurz vor der Geburt angewendet wird. Manche Neugeborene, die Venlafaxin spät im dritten Trimenon exponiert waren, entwickelten Komplikationen, die eine Sondenernährung, eine Unterstützung der Atmung oder verlängerten Klinikaufenthalt erforderten. Solche Komplikationen können unmittelbar nach der Geburt auftreten.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie 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 potentielle Risiko für Zaredrop nicht ausgeschlossen werden, wenn man den zugehörigen Wirkmechanismus (Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin) berücksichtigt.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, falls die Mutter in der Spätschwangerschaft SSRI/SNRI angewendet hat: Reizbarkeit, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen und Schlafen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Wirkungen oder auf Expositions-Symptome zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle werden diese Komplikationen unmittelbar oder innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt beobachtet.

Beobachtungsdaten weisen nach SSRI-/SNRI-Exposition im Monat vor der Geburt auf ein (weniger als 2-Fach) erhöhtes Risiko für postpartale Blutungen hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es liegen Post-Marketing-Berichte vor von gestillten Kindern, die Schreien, Unruhe und unnormales Schlafverhalten zeigten. Symptome, wie sie beim Absetzen von Venlafaxin auftreten, wurden ebenfalls nach Abstillen berichtet. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zaredrop verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zaredrop zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

Jedes psychoaktive Arzneimittel kann das Urteilsvermögen, das Denkvermögen und die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Daher sollte ein Patient, der Venlafaxin erhält, vor einer Einschränkung seiner Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder gefährliche Maschinen zu bedienen, gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt, und zwar innerhalb jeder Häufigkeitskategorie nach absteigendem Schweregrad.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems				Agranulozytose*, aplastische Anämie*, Neutropenie*, Panzytopenie*	Thrombozytopenie*	
Erkrankungen des Immun-systems				Anaphylaktische Reaktion*		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons*	erhöhterProlaktinspiegel*	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Verminderter Appetit		Hyponatriämie*		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit*, Depersonalisation*, Anorgasmie, verminderte Libido, Nervosität, ungewöhnliche Trauminhalte, Unruhe*	Manie, Halluzinationen, Derealisation, Orgasmusstörungen, Apathie, Hypomanie, Bruxismus*	Delirium*		Suizidgedanken und suizidales Verhalten, Aggression[b]
Erkrankungen des Nerven-systems	Schwindel, Kopfschmerzen*[c], Sedierung	Akathisie / psychomotorische Unruhe*, Schläfrigkeit, Zittern, Parästhesien, Dysgeusie	Synkope, Myoklonus, gestörte Koordination*, Gleichgewichtsstörung*, Dyskinesie*	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)*, Serotonin-Syndrom*, Krampfanfälle, Dystonie*	Tardive Dyskinesie*	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkran-kungen		Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen, Mydriasis, Akkommodationsstörungen		Engwinkelglaukom*		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus*				Schwindel
Herzerkran-kungen		Tachykardie, Palpitationen*		Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie*, Torsade de Pointes*, QT Verlängerungen im EKG *		Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Kardiomyopathie)*
Gefäßerkran-kungen		Hypertonie, Vasodilatation (meist Hitzewal-lungen)	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie*			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*, Gähnen		Interstitielle Lungenerkrankung*, pulmonale Eosinophilie*		
Erkrankungen des Gastrointesti-naltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung	Erbrechen, Diarrhoe*	Gastrointestinalblutung*	Pankreatitis*		
Leber- und Gallenerkran-kungen			Von der Norm abweichender Leberfunktionstest*	Hepatitis*		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrose* (einschließlich Nachtschweiß)*	Ausschlag, Pruritus*	Urtikaria*, Angioödem*, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Ekchymose, Alopezie*	Stevens-Johnson-Syndrom*, Erythema multiforme*, toxisch epidermale Nekrolyse*		
Skelettmusku-latur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelhypertonie		Rhabdomyolyse*		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie (meist verzögertes Wasserlassen), Harnverhalt, Pollakisurie*	Harninkontinenz*			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störungen der Menstruation verbunden mit verstärkter Blutung oder irregulärer Blutung (z. B. Menorrhagie*, Metrorrhagie*), Ejakulationsstörungen[b], erektile Dysfunktion[b]				Postpartale Blutung**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Fatigue, Schüttelfrost*			Schleimhautblutungen*	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, erhöhte Cholesterinwerte im Blut			Verlängerte Blutungsdauer*	

* Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung auftraten

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

[a] Fälle von Suizidgedanken und 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.

Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin (insbesondere wenn es abrupt geschieht) häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen, Grippe-Syndrom, Sehstörungen und Blutdruckanstieg 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 bestehen bleiben. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Venlafaxin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Bei einigen Patienten kam es jedoch bei einer Dosisreduktion oder beim Absetzen der Behandlung zu starker Aggressivität sowie zu Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.deB anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Schläfrigkeit bis Koma), Mydriasis, Krampfanfälle und Erbrechen. Weitere

berichtete Ereignisse schließen elektrokardiographische Veränderungen (z.B. Verlängerung der QT- und QRS-Strecke, Schenkelblock), Kammertachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall, Hypoglykämie, Schwindel und Todesfälle ein. Bei Erwachsenen können nach Einnahme von etwa 3 Gramm Venlafaxin schwere Vergiftungssymptome auftreten.

In publizierten retrospektiven Studien wird berichtet, dass eine Überdosierung von Venlafaxin mit einem im Vergleich zu SSRI höheren und im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva niedrigeren Risiko für einen tödlichen Ausgang assoziiert sein kann. Epidemiologische Studien zeigten, dass mit Venlafaxin behandelte Patienten eine höhere Belastung mit Suizid-Risikofaktoren aufwiesen als mit SSRI behandelte Patienten. Inwieweit 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 Behandlung

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 Anwendung von Aktivkohle kann die Resorption des Wirkstoffs begrenzt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämoperfusion und Blutaustauschtransfusion sind wahrscheinlich ohne Nutzen. Spezifische Gegenmittel für Venlafaxin sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva
ATC-Code: NO6A X16

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 Metabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) Inhibitoren der neuronalen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme sind. Venlafaxin inhibiert außerdem die Dopamin-Wiederaufnahme schwach. Venlafaxin und sein aktiver Metabolit reduzieren die ß-adrenerge Ansprechbarkeit bei Einzelgabe (Einzeldosis) und bei chronischer Gabe. Venlafaxin und ODV sind sich in Bezug auf ihre Gesamtwirkung auf die Neurotransmitter-Wiederaufnahme und die Rezeptorbindung sehr ähnlich.

Venlafaxin zeigt im Rattenhirn praktisch keine Affinität zu muskarinischen, cholinergen, H1-histaminergen oder α1- adrenergen Rezeptoren *in vitro*. Eine pharmakologische Aktivität an diesen Rezeptoren kann mit verschiedenen mit anderen Antidepressiva beobachteten Nebenwirkungen, z.B. anticholinergen, sedierenden und kardiovaskulären Nebenwirkungen, in Verbindung gebracht werden.

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Episoden einer Major Depression

Die Wirksamkeit von schnell freisetzendem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in fünf randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Kurzzeitstudien von vier bis sechs Wochen Dauer mit Dosen bis zu 375 mg/Tag nachgewiesen. Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in zwei placebokontrollierten, Kurzzeitstudien von acht bzw. zwölf Wochen Dauer und einem Dosisbereich von 75 bis 225 mg/Tag nachgewiesen.

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

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

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-Desmethylvenlafaxin (ODV). Die durchschnittlichen Plasmahalbwertszeiten mit Standardabweichung betragen 5 ± 2 Stunden bei Venlafaxin bzw. 11 ± 2 Stunden bei ODV. Die Steady-State-Konzentrationen von Venlafaxin und ODV werden innerhalb von 3 Tagen nach oraler Mehrfachgabe erreicht. Venlafaxin und ODV zeigen eine lineare Kinetik im Dosisbereich von 75 mg und 450 mg/Tag.

Resorption

Mindestens 92 % des Venlafaxins wird nach Gabe oraler Einzeldosen von schnell freisetzendem Venlafaxin resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt aufgrund des präsystemischen Metabolismus bei 40 % bis 45 %. Nach Gabe von schnell freisetzendem Venlafaxin treten die Plasmaspitzenkonzentrationen von Venlafaxin und ODV innerhalb von 2 bzw. 3 Stunden auf. Nach Gabe von Venlafaxin-Retardkapseln werden die Plasmaspitzenkonzentrationen von Venlafaxin und ODV innerhalb von 5,5 bzw. 9 Stunden erreicht. Werden gleiche Venlafaxin-Tagesdosen entweder als schnell freisetzende Tablette oder als Retardkapsel angewendet, sorgt retardiertes Venlafaxin für eine geringere Geschwindigkeit, aber das gleiche Ausmaß der Resorption wie die schnell freisetzende Tablette. Nahrung beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Venlafaxin und ODV nicht.

Verteilung

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

Biotransformation

Venlafaxin wird in der Leber extensiv metabolisiert. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin zu seinem aktiven Hauptmetaboliten ODV durch CYP2D6 verstoffwechselt wird. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass Venlafaxin durch CYP3A4 zu einem weniger aktiven Nebenmetaboliten, N-Desmethylvenlafaxin, verstoffwechselt wird. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Venlafaxin selbst ein schwacher Inhibitor des CYP2D6 ist. Venlafaxin inhibierte CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 nicht.

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht
Alter und Geschlecht haben keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venlafaxin und ODV.

Extensive/Schwache CYP2D6-Metabolisierer
Die Venlafaxin-Plasmakonzentrationen sind bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern höher als bei extensiven Metabolisierern. Da die Gesamtexposition (AUC) von Venlafaxin und ODV bei schwachen und extensiven Metabolisierern ähnlich ist, besteht keine Notwendigkeit für unterschiedliche Venlafaxin-Dosierungsschemata bei diesen beiden Gruppen.

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 vermindertes Körpergewicht der Jungtiere, einen Anstieg der Fehlgeburten und einen Anstieg der Todesfälle bei Jungtieren während der ersten 5 Tage des Säugens. Die Ursache für diese Todesfälle ist nicht bekannt. Diese Effekte traten bei 30 mg/kg/Tag auf, dem 4fachen einer täglichen Venlafaxin-Dosis von 375 mg beim Menschen (auf Basis mg/kg). Die *No-effect*-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3fache 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 Ein- bis Zweifachen einer Venlafaxindosis von 375 mg/Tag beim Menschen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
Saccharin-Natrium (Ph.Eur.)
Natriumbenzoat (E 211)
Anis-Aroma (enthält Anethol und Ethanol)
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch der Flasche: 120 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich, wenn das Arzneimittel in der ungeöffneten Packung aufbewahrt wird.
Nach Anbruch sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 ml-Flasche aus PET (Polyethylenterephthalat), ausgestattet mit einem Spritzenadapter aus LDPE und verschlossen mit einem kindergesicherten Schraubdeckel aus HDPE.
Die Flasche ist zusammen mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Graduierung (Zylinder aus PP und Kolben aus HDPE) und der Packungsbeilage in einem Umkarton verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Italfarmaco S.p.A.
Viale Fulvio Testi 330
20126 Mailand
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7009398.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig