

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venlafaxin G.L. 75 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 75 mg Venlafaxin als Hydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „75“ auf einer und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressionen verschiedenen Schweregrades, einschließlich depressiver Verstimmungen mit begleitender Angstsymptomatik und Depressionen im höheren Lebensalter (Altersdepression);
- Erhaltungstherapie zur Verhinderung eines Rückfalls, sowie Dauerbehandlung zur Verhinderung des Wiederauftretens neuer depressiver Erkrankungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

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

Die empfohlene Initialdosis beträgt in der Regel 75 mg Venlafaxin pro Tag auf zwei Einzeldosen verteilt. Die Dosis kann bei Bedarf auf 150 mg Venlafaxin täglich, auf zwei Einzeldosen verteilt, hinaufgesetzt werden.

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis weiter bis auf 225 mg Venlafaxin, auf 3 Einzeldosen verteilt, erhöht werden. Die Dosiserhöhung sollte gewöhnlich in Abständen von etwa 2 Wochen, frühestens jedoch nach 4 Tagen erfolgen.

Wenn ein schneller Wirkungseintritt erwünscht ist, wie z.B. bei schwer depressiven oder stationären Patienten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 150 mg Venlafaxin täglich, verteilt auf 2 Einzelgaben. Die Dosis sollte in Intervallen von ungefähr 2 Wochen, jedoch mindestens 4 Tagen erhöht werden, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist (z.B. um 50-75 mg täglich während mindestens 4 Tagen).

Die höchste empfohlene Tagesdosis beträgt 375 mg Venlafaxin. Tagesdosen oberhalb der Anfangsdosis sollten auf 3 Einzelgaben aufgeteilt werden. Die Erhaltungsdosis ist in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zu ermitteln.

Der Nutzen höherer Tagesdosen (über 200 mg Venlafaxin) über mehr als 4 Wochen ist bisher nicht nachgewiesen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion sollten niedrigere Venlafaxindosen erhalten. Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 10-70 ml/min ist die Dosis um 25-50% zu senken.

Dialysepflichtige Patienten erhalten eine um 50% reduzierte Dosis, wobei darauf zu achten ist, dass die Einnahme erst nach Beendigung der Dialyse erfolgt.

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung erhalten eine um 50% reduzierte Dosis. Bei einigen Patienten kann eine weitere Dosisenkung erforderlich sein.

Die Anwendung von Venlafaxin G.L. bei sehr schweren Funktionsstörungen der Nieren (GFR < 10ml/min) oder der Leber ist nicht ausreichend belegt und wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung ausschließlich aufgrund ihres Alters empfohlen. Wenn die Dosis ermittelt wird, muss die Dosiserhöhung mit ganz besonderer Sorgfalt erfolgen und gegebenenfalls die altersbedingte Einschränkung berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Venlafaxin G.L. soll nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Art und Dauer der Anwendung:

Venlafaxin G.L. sollte zu den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Wenn zwei Einzeldosen täglich angezeigt sind, sollten sie mit dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden; wenn eine dritte Dosis am Tag verschrieben wird, sollte diese zum Mittagessen eingenommen werden. Die Tabletten haben eine Bruchrille und können geteilt werden.

Langzeitbehandlung

Zur Prävention eines Rückfalls oder zur Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen kann es erforderlich sein, dass die Behandlung über mehrere Monate bzw. dauerhaft fortgeführt wird. Dabei werden normalerweise die gleichen Dosierungen angewendet wie bei der Akutbehandlung.

Die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung mit Venlafaxin G.L. sollte für den jeweiligen Patienten von Zeit zu Zeit überprüft werden.

Beendigung der Behandlung

Es wird generell empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Verringerung der Dosis zu beenden, um das Risiko von Absetzerscheinungen, wie z.B. unerwünschte Wirkungen auf ZNS, Magen-Darm-Trakt und Vegetativum zu minimieren. Bei der Einnahme von Venlafaxin G.L. 75 mg-Tabletten über mehr als 6 Wochen sollte sich die allmähliche Verringerung der Dosis über mindestens zwei Wochen erstrecken und der Patient überwacht werden, wobei der erforderliche Zeitraum in Abhängigkeit von der Dosis, der Behandlungsdauer und dem jeweiligen Patienten festzulegen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Venlafaxin G.L. ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen Venlafaxin oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypertonie

- engwinkeligem grünem Star
- Miktionsstörungen infolge Abflussbehinderung (z.B. Prostataleiden)
- Schwerer Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz

Venlafaxin G.L. darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern eingenommen werden. Nach der Einnahme eines MAO-Hemmers müssen mindestens 14 Tage vergehen, bevor Venlafaxin G.L. angewandt wird; nach der Einnahme reversibler MAO-Hemmer (z.B. Moclobemid) kann dieser Zeitraum auch kürzer sein, eine adäquate Auswaschphase sollte jedoch eingehalten werden. Bei einem Wechsel von Venlafaxin G.L. zu einem MAO-Hemmer sollte der MAO-Hemmer frühestens 14 Tage nach Beendigung der Einnahme von Venlafaxin G.L. angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Venlafaxin G.L. darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach dem Absetzen einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern verabreicht werden. Außerdem sollten wenigstens 7 Tage nach Absetzen von Venlafaxin vergehen, bevor eine Therapie mit einem MAO-Hemmer begonnen wird. Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden beschrieben, wenn mit einer Venlafaxin-Therapie kurz nach Absetzen eines MAO-Hemmers begonnen worden ist und umgekehrt, wenn ein MAO-Hemmer kurz nach Absetzen der Venlafaxin-Therapie verabreicht worden ist: Zittern, Muskelkrämpfe, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen, Hitzegefühl, Schwindel, Hyperthermie mit Symptomen, die einem neuroleptischen, malignen Syndrom ähneln; epileptische Anfälle mit tödlichem Ausgang.

Für reversible MAO-Hemmer, z.B. Moclobemid, kann der Zeitabstand zwischen den Behandlungen auf weniger als 14 Tage reduziert werden. Dabei sollten jedoch unbedingt die pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen und der klinische Befund des Patienten berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion oder Leberzirrhose ist Vorsicht geboten, da bei mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen und Leberzirrhose die Clearance von Venlafaxin und seinem aktiven Metaboliten vermindert und die Halbwertszeit erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").

Während der Behandlung mit Venlafaxin wurden vereinzelt Krampfanfälle beobachtet. Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sollte Venlafaxin G.L. daher nur mit Vorsicht angewendet werden. Wenn ein Patient während der Behandlung Krampfanfälle entwickelt, ist Venlafaxin G.L. sofort abzusetzen.

Vorsicht ist gleichfalls geboten bei Patienten, die zuvor einer Elektroheilkampfbehandlung unterzogen wurden. Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Elektroheilkrämpfen und Venlafaxin liegen nicht vor.

Während der Behandlung mit Venlafaxin G.L. kann es zu einem dosisabhängigen Blutdruckanstieg kommen. Es wurden Fälle von starkem Blutdruckanstieg berichtet, die eine sofortige, bei einigen Patienten eine stationäre, Behandlung erforderten. Daher werden regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks empfohlen. Ein schon bestehender Bluthochdruck sollte vor einer Behandlung mit Venlafaxin eingestellt werden.

Aufgrund bisher unzureichender Erfahrungen sollte Venlafaxin G.L. bei Patienten mit kurz zurückliegendem Herzinfarkt oder nicht stabilisierten Herzerkrankungen nur unter entsprechender Vorsicht angewandt werden. Eine vorsichtige Dosiseinstellung wird empfohlen.

Insbesondere bei höherer Dosierung kann es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz kommen. Vorsicht ist geboten bei Patienten, deren Gesundheitszustand durch eine Erhöhung der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte. Klinisch relevante Veränderungen der PR-, QRS- oder QTc-Abstände wurden während der klinischen Studien selten beobachtet. Die durchschnittliche Erhöhung der Pulsrate betrug während der Venlafaxin-Behandlung 4 Schläge /min.

Bei Anwendung von Venlafaxin G.L. kann eine Mydriasis auftreten. Deshalb sollten Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder solche, bei denen das Risiko, an einem akuten Engwinkelglaukom (bzw. Winkelblockglaukom) zu erkranken, erhöht ist, sorgfältig beobachtet werden.

Wie bei anderen serotonergen Substanzen, kann bei der Behandlung mit Venlafaxin G.L. ein Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, besonders bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, welche das serotonerge Neurotransmittersystem beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Während der Behandlung mit Venlafaxin kann eine Hyponatriämie und/oder das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) auftreten. Betroffen sind gewöhnlich Patienten mit Volumenmangel oder dehydrierte Patienten, wie z.B. ältere Patienten oder Patienten unter Therapie mit Diuretika. Deshalb ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung, die Antidepressiva (eingeschlossen Venlafaxin) erhalten haben, kann eine Manie oder Hypomanie auftreten. Wie bei anderen Antidepressiva auch, sollte Venlafaxin bei Patienten mit manischen Episoden in ihrer bzw. der familiären Vorgeschichte mit Vorsicht verwendet und bei jedem Patienten abgesetzt werden, der in eine manische Phase übergeht.

Aggression kann bei einem geringen Teil der Patienten, die Antidepressiva (eingeschlossen eine Behandlung mit Venlafaxin, Dosisänderung bzw. Absetzen) erhalten haben, auftreten. Bei Patienten mit Aggression in der Vorgeschichte sollte Venlafaxin, wie andere Antidepressiva auch, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Da ein potentielles Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Venlafaxin G.L. aufgrund der bisherigen Erfahrungen noch nicht sicher abschätzbar ist, sollten aus generellen Erwägungen Patienten mit Missbrauchs- und Abhängigkeitsanamnese engmaschig auf Zeichen eines Missbrauchs von Venlafaxin G.L. hin überwacht werden.

Arzneimittel, welche die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, können zu Störungen bei der Thrombozytenaggregation führen. Möglicherweise ist das Risiko von Haut- oder Schleimhautblutungen während der Behandlung mit Venlafaxin erhöht. Entsprechend prädisponierte Patienten sollten unter diesen Gesichtspunkten sorgfältig beobachtet werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt aufsuchen, wenn sie irgendwelche Anzeichen einer Allergie entwickeln.

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

In placebokontrollierten Studien wurde bei 5,3% der Patienten (und 0,0% mit Placebo), die mindestens 3 Monate lang mit Venlafaxin behandelt wurden, eine klinisch relevante

Cholesterinspiegelerhöhung beobachtet. Bei einer Langzeitbehandlung sollte der Cholesterinspiegel regelmäßig überprüft werden.

Die Wirksamkeit des Präparates sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Bei Einnahme von SSRI/SNRI kann es zu Akathisie bzw. psychomotorischer Rastlosigkeit kommen. Dies äußert sich in subjektiv unangenehmer oder störender Rastlosigkeit, dem Bedürfnis sich zu bewegen, kombiniert mit der Unfähigkeit still zu stehen oder zu sitzen. Dies kann meist innerhalb der ersten Behandlungswochen auftreten. Bei solchen Patienten sollte eine Dosiserhöhung vermieden werden.

Bei Antidepressiva ist das Auftreten von Absetzerscheinungen gut bekannt. Nach einer Behandlung mit Venlafaxin kann es in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis und der Behandlungsdauer zu Absetzerscheinungen besonders dann kommen, wenn die Behandlung plötzlich beendet wird. Für die Beendigung einer Behandlung wird daher empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern und den Patienten zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 Art und Dauer der Anwendung sowie 4.8 Nebenwirkungen).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, sollte im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

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

Die Wirksamkeit bei Patienten unter 18 Jahren ist bis jetzt nicht abgesichert. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vor, die Anwendung wird bei dieser Patientengruppe gegenwärtig nicht empfohlen. Die Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht evaluiert. In pädiatrischen klinischen Studien wurden wie bei Erwachsenen verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Blutdruckanstieg und erhöhte Cholesterinwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Wird Venlafaxin bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt, sollten Gewicht und Blutdruck regelmäßig bestimmt werden. Es sollte erwogen werden, bei Kindern und Jugendlichen mit einem lang anhaltenden Blutdruckanstieg die Behandlung zu beenden bzw. bei einer Langzeitbehandlung Cholesterinwerte zu bestimmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

MAO-Hemmer

Wenn Venlafaxin G.L. und MAO-Hemmer gleichzeitig oder unmittelbar nacheinander angewendet werden, können potentiell lebensbedrohliche Interaktionen nicht ausgeschlossen werden. Beobachtet wurden Symptome wie Tremor, Myoklonus, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Benommenheit und Fieber mit Merkmalen, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, sowie Krampfanfälle und Todesfälle. Daher sind die unter 4.3 Gegenanzeigen angeführten Hinweise strikt zu beachten.

ZNS Produkte

Die Risiken bei der gleichzeitigen Einnahme von Venlafaxin G.L. und anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln wurden noch nicht untersucht, mit Ausnahme von den oben erwähnten Substanzen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Venlafaxin G.L. in Kombination mit anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln eingenommen wird.

Serotonin-Syndrom

Wie bei anderen serotonergen Substanzen, kann bei der Behandlung mit Venlafaxin ein Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, besonders bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, welche das serotonerge Neurotransmittersystem beeinträchtigen, einschließlich Triptane, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Linezolid, Lithium, Sibutramin, Tramadol oder Johanniskraut (*Hypericum Perforatum*), mit Arzneimitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich MAO-Hemmer; siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“) oder mit Serotonin-Präkursoren (wie zum Beispiel Tryptophan-Zusätze). Die Symptome eines Serotonin-Syndroms sind gekennzeichnet durch mentale Veränderungen, vegetative Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Störungen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und einem SSRI, einem SNRI oder einem 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor Agonisten (Triptan) klinisch -notwendig ist, ist insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Serotonin-Präkursoren (wie zum Beispiel Tryptophan-Zusätze) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Imipramin

Imipramin hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin. Venlafaxin selbst beeinflusst die Pharmakokinetik von Imipramin und 2-Hydroxyimipramin ebenfalls nicht; aber die AUC, C_{max} und C_{min} von Desipramin können um ca. 35% ansteigen

Antipsychotika: Haloperidol

Eine Interaktionsstudie mit Haloperidol ergab für Haloperidol folgendes: Abnahme der totalen Clearance um 42%, Zunahme der AUC um 70%, Anstieg von C_{max} um 88%, jedoch keine Änderung der Halbwertszeit. Dies sollte beachtet werden, wenn Patienten gleichzeitig mit Venlafaxin und Haloperidol behandelt werden.

Clozapin

Bei einigen Patienten, die Clozapin erhielten, kam es nach zusätzlicher Gabe von Venlafaxin zu erhöhten Clozapin-Spiegeln, die vorübergehend von Nebenwirkungen (z.B. Krampfanfälle) begleitet waren.

Risperidon

Bei gleichzeitiger Anwendung von Venlafaxin und Risperidon ist die Bioverfügbarkeit des Risperidons erhöht (32%), das pharmakokinetische Gesamtprofil von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon wird allerdings nicht signifikant verändert.

Antikoagulantien

Eine Verlängerung der Thromboplastinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit oder der INR wurde nach Gabe von Venlafaxin bei Patienten beobachtet, die unter Therapie mit Warfarin standen. Es wird eine engmaschige Kontrolle von Patienten unter Antikoagulantien-Therapie empfohlen.

H₂-Antagonisten: Cimetidin

Cimetidin hemmt die Verstoffwechslung von Venlafaxin bei der ersten Leberpassage. Es besitzt aber keine signifikante Wirkung auf die Bildung und Elimination von O-Desmethylvenlafaxin, das in wesentlich größeren Mengen im Kreislauf auftritt. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Venlafaxin G.L. gleichzeitig mit Cimetidin eingesetzt wird. Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen könnte die Wechselwirkung möglicherweise ausgeprägter sein; daher ist bei solchen Patienten gegebenenfalls eine niedrigere Anfangsdosierung und eine entsprechende Überwachung bezüglich eventuell auftretender Nebenwirkungen angezeigt, wenn Venlafaxin G.L. gleichzeitig mit Cimetidin eingesetzt wird.

Antimykotika: Ketoconazol

In einer pharmakokinetischen Studie bei CYP2D6-extenten Metabolisierern (EM) bzw. schwachen Metabolisierern (Poor Metabolizer = PM) führte die Gabe von Ketoconazol zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin. Die Zunahme der C_{max} für Venlafaxin betrug 26% (EM) bzw. 48% (PM) sowie für O-Desmethylvenlafaxin 14% (EM) bzw. 29% (PM). Die Zunahme der AUC für Venlafaxin betrug 21% (EM) bzw. 70% (PM) sowie für O-Desmethylvenlafaxin 23% (EM) bzw. 141% (PM); siehe auch Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik.

Betablocker: Metoprolol

In einer fünftägigen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Venlafaxin (50 mg alle 8 h) und Metoprolol (100 mg alle 24 h) zu einer Erhöhung der Metoprolol-Plasmakonzentration um ca. 30-40% bei unveränderter Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten α -Hydroxy-Metoprolol. In dieser Studie mit gesunden Probanden zeigte Venlafaxin eine Einschränkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Metoprolol. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Metoprolol verändert das pharmakokinetische Profil von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin (ODV) nicht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Venlafaxin und Metoprolol ist Vorsicht geboten.

Lithium

Die Steady-State-Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin wird durch die gleichzeitige Gabe von Lithium nicht beeinflusst. Venlafaxin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Alkohol

Obwohl sich gezeigt hat, dass die gleichzeitige Verabreichung von Venlafaxin und Alkohol die dämpfende Alkoholwirkung auf mentale und motorische Eigenschaften nicht steigert, sollten die Patienten angewiesen werden, auf den gleichzeitigen Konsum von Alkohol mit der Einnahme von Venlafaxin zu verzichten.

Indinavir

Indinavir hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin (ODV), jedoch konnte eine Reduktion im Wert der AUC (28%) und des C_{max} (36%) bei Indinavir beobachtet werden.

Arzneistoffe, die über CYP metabolisiert werden

Für die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin mit Arzneimitteln, die über Cytochrom P450-Isoenzyme verstoffwechselt werden, gilt folgendes: Venlafaxin hemmt CYP2D6 nur schwach, eine Inhibition der Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 und CYP2C19 wurde in vitro nicht beobachtet. Entsprechende Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über diese Enzymsysteme verstoffwechselt werden, sind deshalb nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Venlafaxin in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Venlafaxin sollte nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Falls eine Anwendung von Venlafaxin bis zur oder unmittelbar vor der Geburt notwendig sein sollte, müssen die Neugeborenen auf Nebenwirkungen, die durch Beendigung der Verabreichung hervorgerufen werden können, überwacht werden.

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

Manche Neugeborene, die Venlafaxin spät im dritten Trimenon exponiert waren, entwickelten Komplikationen, die entweder eine Unterstützung der Atmung oder einen verlängerten Klinikaufenthalt erforderten. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt umgehend informieren sollen, wenn sie schwanger werden oder beabsichtigen, während der Therapie mit Venlafaxin G.L. schwanger zu werden.

Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin gehen in die Muttermilch über. Deshalb sollte während der Therapie mit Venlafaxin nicht gestillt oder die Therapie abgesetzt werden. Wird dennoch gestillt, ist der Säugling auf mögliche Wirkungen (gesteigerte Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, schlechte Nahrungsaufnahme) streng zu kontrollieren.

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

Venlafaxin G.L. hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Experimentelle Untersuchungen an Probanden haben ergeben, dass Venlafaxin G.L. psychomotorische und kognitive Funktionen sowie komplexes Verhalten nicht negativ beeinflusst. Da im individuellen Fall jedoch eine Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, des Denkvermögens oder der motorischen Fähigkeiten nicht auszuschließen ist, sollten die Patienten gewarnt werden, dass sie gefährliche Maschinen so lange nicht bedienen und Fahrzeuge so lange nicht führen sollten, bis sie hinreichend sicher sind, dass die Behandlung mit dem Arzneimittel ihr Reaktionsvermögen nicht beeinträchtigt.

Obwohl Venlafaxin G.L. eine Verminderung des Reaktionsvermögens unter Alkohol nicht weiter zu verstärken scheint, sollte aus allgemeinen Erwägungen vom gleichzeitigen Alkoholenuss abgeraten werden.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Venlafaxin G.L. Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Intensität und Häufigkeit der meisten Nebenwirkungen von Venlafaxin nehmen sowohl im Verlauf der Behandlung als auch nach Reduktion der Dosis ab. Weiters sollte beachtet werden, dass ähnliche Symptome auch von der auslösenden Erkrankung hervorgerufen werden können.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt (nach MedDRA):

- Sehr häufig ($\geq 10\%$)
- Häufig ($\geq 1\%$ und $< 10\%$)
- Gelegentlich ($\geq 0.1\%$ und $< 1\%$)
- Selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$)
- Sehr selten ($< 0.01\%$)

Herzerkrankungen:

- Gelegentlich: Synkopen, Tachykardie
- Sehr selten: Verlängerung des QT Intervalls, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie (einschließlich atypischer ventrikulärer Tachykardie)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

- Gelegentlich: kleinflächige Hautblutungen, Schleimhautblutungen
- Selten: verlängerte Blutungsdauer, Thrombozytopenie
- Sehr selten: Bluterkrankungen (einschließlich Agranulozytose, aplastische Anämie, Neutropenie, Panzytopenie)

Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: Schlaflosigkeit, Nervosität, ungewöhnliche Traum inhalte, Libidoabnahme, Sedierung
- Gelegentlich: Apathie, Halluzinationen, Agitiertheit,
- Selten: Manie
- Sehr selten: Suizidgedanken und suizidales Verhalten¹, Delirium

Erkrankungen des Nervensystems:

- Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, erhöhte Muskelspannung, Parästhesien, Zittern

Gelegentlich:	Myoklonus, Geschmacksveränderungen
Selten:	Akathisie, Krampfanfälle, malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin Syndrom
Sehr selten:	extrapyramidale Reaktionen (einschließlich Dystonie und Dyskinesia), tardive Dyskinesie

Augenerkrankungen:

Häufig:	Akkomodationsstörungen des Auges, Mydriasis, Sehstörungen
Sehr selten:	engwinkeliges Glaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich:	Tinnitus
---------------	----------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig:	Gähnen
Sehr selten:	Pulmonale Eosinophilie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Appetitlosigkeit, Verstopfung, Erbrechen
Gelegentlich:	Bruxismus, Durchfall
Sehr selten:	Pankreatitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig:	Probleme beim Wasserlassen (meistens Verzögerung)
Gelegentlich:	Harnverhaltung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig:	Schwitzen (einschließlich Nachtschweiß)
Gelegentlich:	Ausschlag, Alopezie
Sehr selten:	Pruritus, Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Urticaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr selten:	Rhabdomyolyse
--------------	---------------

Endokrine Erkrankungen:

Sehr selten:	Anstieg des Prolaktins
--------------	------------------------

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig:	Erhöhte Cholesterinwerte (insbesondere bei längerer Anwendung und möglicherweise höherer Dosierung), Gewichtsabnahme
Gelegentlich:	Leberwertveränderungen, Gewichtszunahme, Hyponatriämie
Selten:	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH) (siehe auch Abschnitt 4.4)

Gefäßkrankungen:

Häufig: Blutdruckanstieg, Vasodilatation (meist Hitzewallungen)
Gelegentlich: Hypotonie, posturale Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie/ Erschöpfung
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Licht

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Anaphylaxie

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufig: Ejakulations-, Orgasmus- und Potenzstörungen beim Mann
Gelegentlich: Orgasmusstörungen bei der Frau, Menorrhagie

¹ Fallberichte von Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden auch während der Behandlung mit oder kurz nach der Beendigung der Behandlung von Venlafaxin berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die folgenden Symptome wurden bei abruptem Absetzen, bei einer Dosissteigerung oder auch beim Absetzen mit schrittweiser Verringerung der Dosis beobachtet:

Müdigkeit, Kopfschmerzen, Tinnitus, zerebrale Krämpfe, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Angst, Nervosität, Erregung, Verwirrtheit, Hypomanie, Parästhesien, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwitzen. Die Mehrzahl der Absetzerscheinungen ist nicht schwerwiegend und klingt spontan ab, in Einzelfällen waren sie jedoch verlängert (2-3 Monate oder mehr). Aus diesem Grund soll Venlafaxin bei Beendigung der Therapie schrittweise ausgeschlichen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen ähnelte das Nebenwirkungsprofil insgesamt dem bei Erwachsenen. In pädiatrischen klinischen Studien traten vermehrt Berichte über Feindseligkeit und, speziell bei schwerer Depression, über mit Suizid assoziierbare Ereignisse (wie Suizidgedanken und Selbstverletzung) auf.

Wie bei Erwachsenen wurden verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Blutdruckanstieg und erhöhte Cholesterinwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Außerdem wurden Bauchschmerzen, Agitiertheit, Dyspepsie, kleinflächige Hautblutungen, Nasenbluten und Myalgien beobachtet.

4.9 ÜberdosierungSymptome der Intoxikation

Aus dem Spontanerfassungssystem wurden Fälle von Überdosierungen von Venlafaxin, vor allem in Verbindung mit anderen Arzneimitteln und / oder Alkohol, bekannt, bei denen EKG-Veränderungen (z.B. Verlängerung der QT- und QRS-Strecke, Schenkelblock), Sinus- und Kammertachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall, Schwindel, Mydriasis, Bewusstseinstörungen (von Somnolenz bis Koma), Krämpfe und Todesfälle auftraten.

Publizierte retrospektive Studien berichten, dass das Risiko tödlicher Folgen bei Überdosierung mit Venlafaxin höher als bei SSRI-Antidepressiva, jedoch niedriger als bei

trizyklischen Antidepressiva ist. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Patienten, die mit Venlafaxin behandelt werden, eine stärkere Belastung mit Suizid-Risikofaktoren aufweisen als SSRI Patienten. Um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren, sollte Venlafaxin in kleinsten Mengen verschrieben werden.

Therapie von Intoxikationen

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 begrenzt werden. Venlafaxin und ODV sind praktisch nicht dialysierbar. Spezifische Gegenmittel für Venlafaxin sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidepressiva, andere Antidepressiva

ATC-Code: N06AX16

Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) sind starke Inhibitoren der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin und schwache Inhibitoren der Dopamin-Wiederaufnahme. Die antidepressive Wirkung von Venlafaxin wird u.a. mit einer Erhöhung der Neurotransmitteraktivität im ZNS erklärt.

Im Unterschied zu trizyklischen Antidepressiva hat Venlafaxin keine Affinität zu histaminergen (H_1), cholinergen (M) oder adrenergen (α_1 , α_2) Rezeptoren. Venlafaxin besitzt auch praktisch keine Affinität zu Opiat-, Benzodiazepin-, Phenzyklidin (PCP)- oder N-Methyl-d-Aspartam (NMDA)-Rezeptoren. Venlafaxin hat keine Monoaminoxidase (MAO) - hemmenden Eigenschaften.

Mit Venlafaxin ergaben sich im Tiermodell Hinweise auf antidepressive sowie anxiolytische Wirkungen. Es fanden sich keine Hinweise auf sedative, muskelrelaxierende, anorektische oder antipsychotische Effekte. Die allgemeinen ZNS-Effekte von Venlafaxin im Tierversuch sind eher unauffällig. In Diskriminationsversuchen bei Primaten zeigte Venlafaxin kein signifikantes Missbrauchspotential aufgrund stimulierender oder dämpfender Wirkungen.

Venlafaxin zeigte lokalanästhetische und mäßige analgetische Wirkungen. Die Glukohomöostase wird durch Venlafaxin nicht tangiert. Statistisch signifikante Blutdrucksteigerungen wurden bei Venlafaxin-Behandlung im Vergleich zu Placebo beobachtet. Diese können teilweise mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen. Beeinflussungen des Blutgerinnungssystems wurden nicht beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Venlafaxin wird gut resorbiert und unterliegt einer erheblichen Metabolisierung bei der ersten Leberpassage. Durchschnittliche Maxima der Plasmakonzentration von Venlafaxin und des aktiven Hauptmetaboliten O-Desmethylvenlafaxin liegen in einem Bereich von etwa 33 bis 172 bzw. 61 bis 325 ng/ml nach Einzeldosen von 25 bis 150 mg. Sie werden nach 2,1-2,4 bzw. 4-4,6 Stunden erreicht. Die Plasmaspiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin sind im Wesentlichen dosisproportional.

Die Gabe von Venlafaxin zusammen mit Mahlzeiten hat keine signifikante Auswirkung auf die Resorption des Venlafaxins und die nachfolgende Bildung des O-Desmethylvenlafaxins.

Distribution

Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin liegen zu 27% bzw. 30% proteingebunden vor. Das Verteilungsvolumen von Venlafaxin beträgt $4,4 \pm 1,9$ l/kg nach i.v. Gabe. Bei chronischer Gabe wurde keine Akkumulation von Venlafaxin oder O-Desmethylvenlafaxin bei Probanden beobachtet.

Metabolismus

Venlafaxin wird in der Leber extensiv metabolisiert. Die Verstoffwechslung zum aktiven Hauptmetaboliten O-Desmethylvenlafaxin erfolgt über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP2D6. Obwohl die relative Aktivität von CYP2D6 individuell unterschiedlich sein kann, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin vergleichbare pharmakologische Eigenschaften haben. Die metabolische Elimination von Venlafaxin erfolgt außer über CYP2D6 auch über CYP3A4. Studien zeigten, dass Venlafaxin selbst CYP2D6 nur schwach hemmt, eine Inhibition der Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 ließ sich in In-vitro-Untersuchungen nicht nachweisen. Dies wurde in vivo durch entsprechende Interaktionsstudien mit den folgenden Wirkstoffen bestätigt: Alprazolam (CYP3A4), Coffein (CYP1A2), Carbamazepin (CYP3A4), Diazepam (CYP3A4 und CYP2C19) sowie Tolbutamid (CYP2C9).

Elimination

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin beträgt etwa 5 bzw. 11 Stunden.

Venlafaxin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Etwa 87% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 48 Stunden im Urin als unverändertes Venlafaxin, als O-Desmethylvenlafaxin, als Konjugate des O-Desmethylvenlafaxins oder als weitere in geringerer Konzentration auftretende Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht haben keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin. Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (mäßiger Leberbeeinträchtigung) war die Verteilung sowohl von Venlafaxin als auch O-Desmethylvenlafaxin signifikant verändert. Die verringerte Metabolisierung des Venlafaxins und die verringerte Elimination des O-Desmethylvenlafaxins führte zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl des Venlafaxins als auch des O-Desmethylvenlafaxins. In einer weiteren Studie mit oraler und intravenöser Venlafaxin-Gabe an 21 Probanden mit Leberbeeinträchtigung (leicht [Child Pugh A] n = 11 bzw. mäßig [Child Pugh B] n = 10) waren bei oraler Gabe von Venlafaxin die Bioverfügbarkeit und die Eliminationshalbwertszeit verglichen mit normalen Probanden annähernd verdoppelt und die Clearance um mehr als die Hälfte reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit von O-Desmethylvenlafaxin war um ca. 40% verringert, die Clearance war ähnlich der bei normalen Probanden. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität beobachtet.

Bei Patienten mit mäßiger bis starker Einschränkung der Nierenfunktion wurde die totale Clearance sowohl des Venlafaxins als auch des O-Desmethylvenlafaxins verringert, und die Halbwertszeit verlängerte sich.

Bioverfügbarkeit

Die Wiederfindungsrate radioaktiv markierten Venlafaxins im Urin betrug 92% nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg, ein Hinweis auf eine fast vollständige Resorption. Aufgrund der extensiven Metabolisierung bei der ersten Leberpassage, bei der in der Hauptsache der

aktive Metabolit O-Desmethylvenlafaxin gebildet wird, verringert sich jedoch die absolute Bioverfügbarkeit des Venlafaxins selbst auf 40-45%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Venlafaxin standen ZNS-Wirkungen im Vordergrund.

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung von Venlafaxin und ODV dominierten zentralnervöse Nebenwirkungen (Konvulsionen) bei hohen Dosen, Nahrungsaufnahme und Körpergewichtsentwicklung waren dosisabhängig vermindert. Organspezifische Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Venlafaxin und sein Hauptmetabolit erwiesen sich beim Menschen in umfangreichen Tests als nicht mutagen. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen gaben keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte, aber embryotoxische Effekte beobachtet. Bei Ratten trat Fetotoxizität in Form von Wachstumsretardierung in der niedrigsten geprüften Dosis von 10 mg/kg auf. Eine erhöhte peri- und postnatale Sterblichkeit, wahrscheinlich bedingt durch maternale Toxizität, wurde oberhalb einer Dosis von 10 mg/kg beobachtet.

Bei Ratten wurde weder die männliche noch die weibliche Fertilität in Reproduktions- und Fertilitätsstudien bei oralen Dosen bis zum Achtfachen (mg/kg) bzw. dem Zweifachen (mg/m^2) der beim Menschen empfohlenen täglichen Maximaldosis beeinflusst.

Eine reduzierte Fertilität wurde beobachtet in einer Studie an männlichen und weiblichen Ratten, welche dem Hauptmetaboliten von Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin, exponiert waren. Die Höhe der Exposition entsprach etwa der 2- bis 3fachen beim Menschen bei einer Venlafaxin-Dosis von 225 mg/Tag. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist unbekannt.

Präklinische Studien mit Venlafaxin deuteten auf eine teilweise Blockade von kardialen Natrium-Ionenkanälen bei mikromolaren Konzentrationen hin. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) bei Überdosierung und/oder bei Hemmung des Venlafaxin-Metabolismus ist unklar.

Der Übertritt von Venlafaxin und ODV in die Muttermilch wurde im Tierversuch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Eisenoxid (E 172), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zu 30 und 60 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27568

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.06.2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2010

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.
Wiederholte Abgabe verboten.