

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapseln, retardiert  
 Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapseln, retardiert  
 Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung*****Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapseln, retardiert***

Jede Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 37,5 mg Venlafaxin.

***Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapseln, retardiert***

Jede Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 75 mg Venlafaxin.

***Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert***

Jede Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 150 mg Venlafaxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Venlafaxin-Hormosan 150 mg Kapsel enthält 39,686 mg Gelborange S FCF (E 110) und 19,872 mg Allura rot AC (E 129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Hartkapsel, retardiert

***Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapseln, retardiert***

Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapseln, retardiert: hellgraue opake/pfirsichfarbene opake Hartgelatine kapseln der Größe „3“ mit jeweils einem breiten und einem schmalen zirkulären roten Band an Spitze und Basis. Eine Kapsel enthält 3 weiße bis gebrochene weiße, runde, bikonvexe, Mini-Filmtabletten von jeweils 12,5 mg.

***Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapseln, retardiert***

Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapseln, retardiert: pfirsichfarbene opake/pfirsichfarbene opake Hartgelatine kapseln der Größe „1“ mit jeweils einem breiten und einem schmalen zirkulären roten Band an Spitze und Basis. Eine Kapsel enthält 6 weiße bis gebrochene weiße, runde, bikonvexe, Mini-Filmtabletten von jeweils 12,5 mg.

***Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert***

Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert: dunkel orange opake/dunkel orange opake Hartgelatine kapseln der Größe „0“ mit jeweils einem breiten und einem schmalen zirkulären weißen Band an Spitze und Basis. Eine Kapsel enthält 12 weiße bis gebrochene weiße, runde, bikonvexe, Mini-Filmtabletten von jeweils 12,5 mg.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression.

Behandlung der generalisierten Angststörung.

Behandlung der sozialen Angststörung.

Behandlung der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Episoden einer Major Depression**

Die empfohlene Anfangsdosis für retardiertes Venlafaxin beträgt 75 mg einmal täglich. Patienten, die nicht auf die Anfangsdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können von Dosiserhöhungen bis zu einer Maximaldosis von 375 mg/Tag profitieren. Dosiserhöhungen können in Intervallen von 2 Wochen oder länger erfolgen. Wenn es aufgrund der Symptomschwere klinisch zu vertreten ist, können Dosiserhöhungen in häufigeren Intervallen, jedoch nicht in geringeren Abständen als 4 Tage, vorgenommen werden.

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 eine ausreichend lange Zeit behandelt werden, gewöhnlich für mehrere Monate oder länger. Die Behandlung sollte regelmäßig und fallweise neu beurteilt werden.

Eine längerfristige Behandlung kann auch für die Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression (MDE) angebracht sein. In den meisten Fällen entspricht die empfohlene Dosis zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression der während der aktuellen Episode verwendeten Dosis.

Nach der Remission sollte die Behandlung mit Antidepressiva für mindestens sechs Monate fortgesetzt werden.

**Generalisierte Angststörung**

Die empfohlene Anfangsdosis für retardiertes Venlafaxin beträgt 75 mg einmal täglich. Patienten, die nicht auf die Anfangsdosis von 75 mg/Tag ansprechen, können von Dosiserhöhungen bis zu einer Maximaldosis von 225 mg/Tag profitieren. Dosiserhöhungen können in Intervallen von 2 Wochen oder länger 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 für eine ausreichend lange Zeit behandelt werden, gewöhnlich für mehrere Monate oder länger. Die Behandlung sollte regelmäßig und fallweise neu beurteilt werden.

**Soziale Angststörung**

Die empfohlene Dosis für retardiertes Venlafaxin beträgt 75 mg einmal täglich. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass höhere Dosen zusätzlichen Nutzen erbringen.

Bei einzelnen Patienten, die auf die Anfangsdosis von 75 mg/Tag nicht ansprechen,

können Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag jedoch erwogen werden. Dosiserhöhungen können in Intervallen von 2 Wochen oder länger 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 ausreichend lang behandelt werden, gewöhnlich für mehrere Monate oder länger. Die Behandlung sollte regelmäßig und fallweise neu beurteilt werden.

**Panikstörung**

Es wird empfohlen, eine Dosis von täglich 37,5 mg retardiertem Venlafaxin für sieben Tage anzuwenden. Danach sollte die Dosis auf täglich 75 mg erhöht werden.

Bei Patienten, die nicht auf eine Dosis von 75 mg/Tag ansprechen, können Dosiserhöhungen bis zu einer maximalen Dosis von 225 mg/Tag von Vorteil sein. Dosiserhöhungen können in Intervallen von 2 Wochen oder länger 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 ausreichend lang behandelt werden, gewöhnlich für mehrere Monate oder länger. Die Behandlung sollte regelmäßig und fallweise neu beurteilt werden.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Allein aufgrund des Alters werden keine besonderen Dosisanpassungen von Venlafaxin für erforderlich gehalten. Die Behandlung älterer Patienten sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen (z. B. wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder möglichen Änderungen der Sensitivität und Affinität für Neurotransmitter bei zunehmendem Alter). Es sollte stets die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, wenn eine Dosiserhöhung erforderlich ist.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren**

Die Anwendung von Venlafaxin wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Venlafaxin für andere Indikationen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

**Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion sollte im Allgemeinen eine Dosisreduktion um 50 % in Betracht gezogen werden. Jedoch kann aufgrund der interindividuellen Variabilität

# Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg/75 mg/150 mg Hartkapseln, retardiert

der Clearance eine individuelle Dosisanpassung erwünscht sein.

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Vorsicht ist geboten und eine Dosisreduktion um mehr als 50 % sollte in Betracht gezogen werden.

Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte der mögliche Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden.

## **Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Obwohl bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30–70 ml/min keine Änderung der Dosierung erforderlich ist, wird zur Vorsicht geraten. Bei Hämodialysepatienten und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (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.

## **Absetzerscheinungen bei Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin**

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Abbruch der Behandlung mit Venlafaxin sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn nach einer Verringerung der Dosis oder nach Abbruch der Behandlung schwerwiegende Symptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuvor verschriebene Dosis erneut einzunehmen. Anschließend kann der Arzt die Dosis wieder senken, aber in kleineren Schritten.

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die retardierten Venlafaxin-Hartkapseln zusammen mit einer Mahlzeit etwa jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Kapseln müssen ganz mit Flüssigkeit geschluckt werden und dürfen nicht geteilt, zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden.

Patienten, die mit Venlafaxin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung behandelt werden, können auf retardierte Venlafaxin-Hartkapseln mit der am ehesten entsprechenden Tagesdosis umgestellt werden. Zum Beispiel können schnell freisetzende Venlafaxin-Tabletten von 37,5 mg zweimal täglich auf retardierte Venlafaxin-Hartkapseln von 75 mg einmal täglich umgestellt werden. Individuelle Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Venlafaxin-Retardkapseln enthalten Sphäroide, die den Wirkstoff langsam in den Darmtrakt entlassen. Der nicht lösliche Anteil dieser Sphäroide wird ggf. sichtbar in den Fäzes ausgeschieden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms mit Symptomen wie Agitiertheit,

Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf für mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### **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 verschrieben 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 Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

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

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren**

Venlafaxin-Hormosan sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Suizidale Verhaltens-

weisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) und Feindseligkeit (überwiegend Aggression, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen, die mit Antidepressiva behandelt wurden, beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, so ist der Patient hinsichtlich des Auftretens suizidaler Symptome engmaschig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

### **Serotoninsyndrom**

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann unter Behandlung mit Venlafaxin das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, oder Symptome ähnlich dem Malignen Neuroleptischen Syndrom (MNS) auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonergen Substanzen, (einschließlich SSRIs, SNRIs oder Triptane), von Substanzen, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen wie MAOI-Inhibitoren (z.B. Methylenblau) oder von Antipsychotika oder anderen Dopaminantagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Zu den Symptomen eines Serotoninsyndroms können Veränderungen des Gemütszustands (z.B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z.B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) gehören. Das Serotoninsyndrom in seiner schwersten Form kann dem MNS ähneln, welches Hyperthermie, Muskelsteife, autonome Instabilität mit möglicherweise raschen Schwankungen von Vitalzeichen und Änderungen des seelischen Zustands umfasst.

Falls die gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und anderen Substanzen, die das serotonerge und/oder dopaminerge Neurotransmittersystem beeinflussen können, klinisch gerechtfertigt ist, ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angeraten, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

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

### **Engwinkelglaukom**

Unter Venlafaxin kann eine Mydriasis auftreten. Es wird empfohlen, Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patienten mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom (Winkelblockglaukom) sorgfältig zu überwachen.

### **Blutdruck**

Unter Venlafaxin werden dosisabhängige Blutdruckerhöhungen häufig berichtet. Nach der Markteinführung wurden einige Fälle von stark erhöhtem Blutdruck berichtet, die eine sofortige Behandlung erforderlich machten. Alle Patienten sollten sorgfältig

auf Bluthochdruck überprüft werden und ein vorbestehender Bluthochdruck sollte vor Aufnahme der Behandlung eingestellt werden. Der Blutdruck sollte nach Behandlungsbeginn und nach Dosiserhöhungen regelmäßig kontrolliert werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks beeinträchtigt werden könnten, z.B. Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion.

### **Herzfrequenz**

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

### **Herzerkrankung und Risiko einer Arrhythmie**

Venlafaxin ist nicht an Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt oder instabiler Herzerkrankung untersucht worden. Daher sollte es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Seit der Markteinführung wurden tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen unter Einnahme von Venlafaxin, besonders in Überdosis, berichtet. Nutzen und Risiken sind gegeneinander abzuwägen, bevor Venlafaxin Patienten mit hohem Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen verschrieben wird.

### **Krampfanfälle**

Bei der Behandlung mit Venlafaxin können Krampfanfälle auftreten. Wie bei allen Antidepressiva sollte die Behandlung mit Venlafaxin bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen vorsichtig begonnen und die betroffenen Patienten engmaschig überwacht werden. Die Behandlung sollte bei jedem Patienten, der Krampfanfälle entwickelt, abgebrochen werden.

### **Hyponatriämie**

Eine Hyponatriämie und/oder das Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH) können bei der Behandlung mit Venlafaxin auftreten. Dies wurde besonders häufig von Patienten mit Volumenmangel oder bei dehydrierten Patienten berichtet.

Bei älteren Patienten, Patienten, die Diuretika einnehmen, und Patienten mit sonstigem Volumenmangel kann hierfür ein höheres Risiko bestehen.

### **Abnorme Blutungen**

Arzneimittel, die die Serotonin-Aufnahme hemmen, können zu einer reduzierten Thrombozytenfunktion führen. Das Risiko von Haut- oder Schleimhautblutungen, einschließlich von Gastrointestinalblutungen, kann bei Patienten, die Venlafaxin einnehmen, erhöht sein. Wie bei anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sollte Venlafaxin bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, einschließlich Patienten, die Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

### **Serum-Cholesterin**

Klinisch relevante Erhöhungen des Cholesterins im Serum wurden bei 5,3 % der mit Venlafaxin behandelten Patienten und 0,0 %

der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet, die mindestens 3 Monate lang in placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden.

Die Messung der Cholesterinspiegel im Serum sollte während einer Langzeitbehandlung in Betracht gezogen werden.

### **Gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion**

Sicherheit und Wirksamkeit einer Venlafaxin-Therapie in Kombination mit Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion, einschließlich Phen-termin, sind nicht erwiesen. Die gleichzeitige Gabe von Venlafaxin und Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion wird nicht empfohlen. Venlafaxin ist nicht zur Gewichtsreduktion indiziert, weder einzeln noch zusammen mit anderen Arzneimitteln.

### **Manie/Hypomanie**

Eine Manie/Hypomanie kann bei einem kleinen Teil der Patienten mit Gemütskrankungen auftreten, die Antidepressiva, einschließlich Venlafaxin, erhalten haben. Wie bei anderen Antidepressiva sollte Venlafaxin bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte bezüglich einer bipolaren Störung mit Vorsicht angewendet werden.

### **Aggression**

Aggression kann bei einer geringen Anzahl von Patienten auftreten, die Antidepressiva, einschließlich Venlafaxin, erhalten haben. Dies wurde bei Behandlungsbeginn, Dosisänderung und Abbruch der Behandlung berichtet. Wie andere Antidepressiva auch sollte Venlafaxin bei Patienten mit Aggression in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

### **Beendigung der Therapie**

Absetzerscheinungen 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 Behandlungsende (während und nach Herabsetzen der Dosis) bei etwa 31 % der Patienten auf, die mit Venlafaxin behandelt wurden, und bei 17 % der Patienten, die Placebo einnahmen.

Das Risiko für Absetzerscheinungen kann von mehreren Faktoren abhängig sein, einschließlich der Dauer der Behandlung, Dosis sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer; bei manchen Patienten können sie jedoch von starker Intensität sein. Sie treten normalerweise in den ersten Tagen nach Abbruch der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten berichtet, die versehentlich eine Dosis vergessen hatten. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen gewöhnlich innerhalb von 2 Wochen ab, obwohl sie bei manchen Personen auch länger anhal-

ten können (2 bis 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Venlafaxin die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

### **Akathisie/psychomotorische Ruhelosigkeit**

Die Anwendung von Venlafaxin wurde mit der Entwicklung von Akathisie in Verbindung gebracht, die durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend empfundene Ruhelosigkeit und Notwendigkeit gekennzeichnet ist, sich zu bewegen, und häufig von einer Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen, begleitet wird. Dies tritt am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, die diese Symptome entwickeln, 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.

Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert enthält Gelborange S (E 110) und Allurarot AC (E 129) und kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

### **Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI)**

#### **Irreversible nicht-selektive MAOI**

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

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

Aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms wird die Kombination von Venlafaxin mit einem reversiblen und selektiven MAOI, wie zum Beispiel Moclobemid, nicht empfohlen. Nach einer Behandlung mit einem reversiblen MAO-Inhibitor kann vor Beginn einer Behandlung mit Venlafaxin eine Absetzphase, die kürzer als 14 Tage ist, angewendet werden. Es wird empfohlen, Venlafaxin mindestens 7 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem reversiblen MAOI abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).



# Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg/75 mg/150 mg Hartkapseln, retardiert

## Reversibler nicht-selektiver MAOI (Lineolid)

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

Schwere Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, bei denen ein MAOI kurz vor Beginn der Behandlung mit Venlafaxin bzw. Venlafaxin kurz vor Beginn der Behandlung mit einem MAOI abgesetzt wurde. Zu diesen Nebenwirkungen gehörten Tremor, Myoklonus, Diaphoresis (Schwitzen), Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Schwindelgefühl und Hyperthermie mit Merkmalen, die dem malignen neuroleptischen Syndrom (NMS) ähnelten, Krampfanfälle und Tod.

## Serotoninsyndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann unter Behandlung mit Venlafaxin das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (einschließlich Triptane, SSRI, SNRI, Lithium, Sibutramin, Tramadol oder Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]), von Medikamenten, die den Serotonin-Stoffwechsel beeinträchtigen (wie MAOIs, z. B. Methylenblau), oder von Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Ergänzungsmittel).

Wenn aus klinischen Gründen eine gleichzeitige Behandlung mit Venlafaxin und einem SSRI, einem SNRI oder einem Serotonin-Rezeptor-Agonisten (Triptan) klinisch gerechtfertigt ist, ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angeraten, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen. Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin mit Serotonin-Präkursoren (wie z. B. Tryptophan-Nahrungsergänzungsmitteln) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

## ZNS-aktive Substanzen

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

## Ethanol

Es wurde gezeigt, dass Venlafaxin die durch Ethanol verursachte Beeinträchtigung geistiger und motorischer Fähigkeiten nicht verstärkt. Jedoch sollten wie bei allen ZNS-aktiven Substanzen die Patienten darauf hingewiesen werden, den Alkoholkonsum zu vermeiden.

## Wirkung anderer Arzneimittel auf Venlafaxin

### Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor)

In einer pharmakokinetischen Studie mit Ketoconazol bei CYP2D6-extensiven Metabolisierern (EM) und schwachen Metabolisierern (PM) führte die Gabe von Ketoconazol zu einer höheren AUC von Venlafaxin (70 % bzw. 21 % bei CYP2D6-PM- bzw. CYP2D6-EM-Probanden) und O-Desmethylvenlafaxin (33 % bzw. 23 % bei CYP2D6-PM- bzw. CYP2D6-EM-Probanden).

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin) und Venlafaxin kann die Spiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin erhöhen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn die Therapie eines Patienten gleichzeitig einen CYP3A4-Inhibitor und Venlafaxin umfasst.

## Wirkung von Venlafaxin auf andere Arzneimittel

### Arzneimittel, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden

In-vivo-Studien deuten darauf hin, dass es sich bei Venlafaxin um einen relativ schwachen CYP2D6-Inhibitor handelt. Venlafaxin führte in vivo zu keiner Hemmung von CYP3A4 (Alprazolam und Carbamazepin), CYP1A2 (Coffein) und CYP2C9 (Tolbutamid) oder CYP2C19 (Diazepam).

## Lithium

Ein Serotoninsyndrom kann bei gleichzeitiger Anwendung von Venlafaxin und Lithium auftreten (siehe Serotoninsyndrom).

## Diazepam

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

## Imipramin

Venlafaxin beeinflusste die Pharmakokinetik von Imipramin und 2-Hydroxy-Imipramin nicht. Es gab eine dosisabhängige Erhöhung der AUC von 2-Hydroxy-Desipramin um das 2,5- bis 4,5-fache, wenn 75 mg bis 150 mg Venlafaxin täglich gegeben wurden. Imipramin beeinflusste die Pharmakokinetik von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin nicht. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Gabe von Venlafaxin und Imipramin ist Vorsicht geboten.

## Haloperidol

Eine pharmakokinetische Studie mit Haloperidol zeigte eine Abnahme der oralen Gesamt-Clearance um 42 %, eine Zunahme der AUC um 70 %, einen Anstieg von  $C_{max}$  um 88 %, aber keine Änderung der Halbwertszeit für Haloperidol. Dies sollte bei gleichzeitig mit Haloperidol und Venlafaxin behandelten Patienten berücksichtigt werden. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

## Risperidon

Venlafaxin erhöhte die AUC von Risperidon um 50 %, veränderte aber das pharmakokinetische Profil des gesamten aktiven Teils (Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon) nicht signifikant. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

## Metoprolol

Die gleichzeitige Anwendung von Venlafaxin und Metoprolol bei gesunden Probanden in einer pharmakokinetischen Wechselwir-

kungsstudie für beide Arzneimittel führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Metoprolol um ungefähr 30–40 %, ohne die Plasmakonzentrationen seines aktiven Metaboliten  $\alpha$ -Hydroxy-Metoprolol zu verändern.

Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses 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  $C_{max}$  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 der Markteinführung wurde über ungewollte Schwangerschaften bei Frauen berichtet, die während der Behandlung mit Venlafaxin orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Es gibt keine klaren Hinweise dafür, dass diese Schwangerschaften aufgrund einer Arzneimittelinteraktion mit Venlafaxin aufgetreten sind. Bisher wurde keine Interaktionsstudie mit hormonalen 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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Venlafaxin darf bei Schwangeren 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 einen verlängerten Klinikaufenthalt erforderten. Solche Komplikationen können unmittelbar nach der Geburt auftreten.

Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass die Anwendung von SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Obwohl in keiner Studie der Zusammenhang von PPHN und einer SNRI-Behandlung (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) untersucht wurde, kann unter Berücksichtigung des verwandten Wirkmechanismus (Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin) unter Venlafaxin dieses

potenzielle Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, wenn die Mutter spät in der Schwangerschaft SSRI/SNRI angewendet hat: Irritabilität, Tremor, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien und Schwierigkeiten beim Saugen oder Schlafen. Diese Symptome können entweder auf serotonergen Effekten oder Expositionssymptomen beruhen. In der Mehrzahl der Fälle werden diese Komplikationen unmittelbar oder innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt beobachtet.

#### Stillzeit

Venlafaxin und sein aktiver Metabolit, O-Desmethylvenlafaxin gehen in die Muttermilch über. Es liegen Post-Marketing-Berichte vor von gestillten Kleinkindern, 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. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Venlafaxin-Hormosan Hartkapseln fortgesetzt/abgesetzt werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit Venlafaxin-Hormosan Hartkapseln für die Mutter getroffen werden.

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

Jedes psychoaktive Arzneimittel kann das Urteils- und Denkvermögen sowie die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Daher sollte jeder Patient, der Venlafaxin erhält, vor einer Einschränkung seiner Verkehrstüchtigkeit und seiner Fähigkeit zum Bedienen von gefährlichen Maschinen gewarnt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten (> 1/10) in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und Schwitzen (einschließlich nächtlicher Schweißausbrüche).

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)  
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)  
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)  
Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 6

Das Absetzen von Venlafaxin (insbesondere wenn es plötzlich geschieht) führt häufig zu Absetzerscheinungen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich

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

#### Kinder und Jugendliche

Insgesamt ähnelte das Nebenwirkungsprofil von Venlafaxin (in placebo-kontrollierten klinischen Studien) bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) dem bei Erwachsenen. Wie bei Erwachsenen wurden verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Blutdruckanstieg und erhöhtes Serum-Cholesterin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Insbesondere wurden die folgenden Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen beobachtet: Bauchschmerzen, Agitiertheit, Dyspepsie, Ekchymose, Epistaxis und Myalgie.

#### Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen

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

#### 4.9 Überdosierung

Seit Markteinführung wurde über Überdosierung von Venlafaxin vor allem in Verbindung mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet. Die häufigsten bei Überdosierung berichteten Ereignisse betreffen Tachykardie, Änderungen des Bewusstseinsgrades (von Somnolenz bis Koma), Mydriasis, Konvulsionen und Erbrechen. Weitere berichtete Ereignisse schließen elektrokardiographische Veränderungen (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls, Schenkelblock, Verlängerung des QRS-Intervalls), Kammertachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall, Vertigo und Todesfälle ein.

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 haben gezeigt, 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 oder aber einigen Eigenschaften der mit Venlafaxin behandelten Patienten zugeschrieben werden kann, ist nicht klar. Venlafaxin sollte in der kleinsten Packungsgröße des Arzneimittels und in Einklang mit einer guten Patientenführung verschrieben werden, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren.

#### Empfohlene Therapie

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

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

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Venlafaxin und sein Hauptmetabolit, O-Desmethylvenlafaxin (ODV), Inhibitoren der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme sind. Venlafaxin hemmt außerdem schwach die Dopamin-Wiederaufnahme. Venlafaxin und sein aktiver Metabolit reduzieren die Ansprechbarkeit der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren sowohl bei akuter Gabe (Einzeldosis) als auch bei chronischer Gabe. Venlafaxin und ODV sind sich in Bezug auf ihre Gesamtwirkung auf die Neurotransmitter-Wiederaufnahme und die Rezeptorbindung sehr ähnlich. Venlafaxin zeigt im Nagerhirn praktisch keine Affinität zu muskarinisch-cholinergen, H1-histaminergen oder  $\alpha$ 1-adrenergen Rezeptoren in vitro. Eine pharmakologische Aktivität an diesen Rezeptoren kann mit verschiedenen unter anderen Antidepressiva beobachteten Nebenwirkungen, wie z.B. anticholinergen, sedierenden und kardiovaskulären Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden.

Venlafaxin besitzt keine inhibitorische Aktivität für Monoaminoxidase (MAO).

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

#### Episoden einer Major Depression

Die Wirksamkeit von schnell freisetzendem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in fünf randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien von vier bis sechs Wochen Dauer mit Dosen bis zu 375 mg/Tag nachgewiesen. Die Wirksamkeit von

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie, Blutbildveränderungen (einschließlich Agranulozytose, aplastische Anämie, Neutropaenie und Panzytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit			Hyponatraemie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depersonalisation, Anorgasmie, Libidoabnahme, Nervosität, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Traum inhalte	Halluzinationen, Derealisation, Agitiertheit, Orgasmusstörungen (bei der Frau), Apathie, Hypomanie, Bruxismus	Manie	Suizidale Gedanken*, suizidales Verhalten*, Delirium, Aggression**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen**	Schläfrigkeit, Zittern, Parästhesien, Hypertonus	Akathisie/psychomotorische Unruhe, Synkope, Myoklonus, beeinträchtigte Koordination, beeinträchtigte Balance, Geschmacksveränderungen	Krampfanfälle	malignes neuroleptisches Syndrom (NMS), Serotoninsyndrom, extrapyramidale Störungen einschließlich Dystonien und Dyskinesien, tardive Dyskinesie
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen, Mydriasis, Akkommodationsstörungen			Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			Schwindel
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie		Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie (einschließlich Torsade de pointes)
Gefäßerkrankungen		Blutdruckanstieg, Vasodilatation (meist Hitze wallungen)	orthostatische Hypotonie		Hypotonie, Blutungen (Schleimhautblutungen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	Dyspnoe		pulmonale Eosinophilie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit	Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung	gastrointestinale Blutungen		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen					Leberwertveränderungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose (einschließlich Nachtschweiß)		Angioödem, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, kleinflächige Hautblutungen (Ekchymose), Ausschlag, Alopezie		Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Pruritus, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie (meistens verzögertes Wasserlassen), Pollakisurie	Harnverhalten	Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störungen der Menstruation verbunden mit verstärkter Blutung oder irregulärer Blutung (z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie), Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

## Fortsetzung Tabelle

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Erschöpfung, Schüttelfrost			
Untersuchungen		erhöhte Cholesterinwerte	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme		QT-Verlängerung im EKG, verlängerte Blutungsdauer, Prolaktinspiegelerhöhung

\* Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Behandlung mit Venlafaxin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

\*\*\* In gepoolten klinischen Studien war die Häufigkeit von Kopfschmerzen unter Venlafaxin und unter Placebo ähnlich.

retardiertem Venlafaxin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in zwei placebo-kontrollierten, Kurzzeitstudien von acht bzw. zwölf Wochen Dauer und einem Dosissbereich von 75 bis 225 mg/Tag nachgewiesen.

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

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

**Generalisierte Angststörung**

Die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin zur Behandlung der generalisierten Angststörung (GAD) wurde in zwei achtwöchigen placebo-kontrollierten Studien mit fixer Dosierung (75 bis 225 mg/Tag), einer sechsmonatigen placebo-kontrollierten Studie mit fixer Dosierung (75 bis 225 mg/Tag) und einer sechsmonatigen, placebo-kontrollierten Studie mit flexibler Dosierung (37,5, 75 und 150 mg/Tag) an erwachsenen ambulanten Patienten nachgewiesen.

Obwohl die Dosis von 37,5 mg/Tag dem Placebo ebenfalls überlegen war, war diese Dosis nicht so konsistent wirksam wie die höheren Dosierungen.

**Soziale Angststörung**

Die Wirksamkeit von Venlafaxin-Retardkapseln zur Behandlung der sozialen Angststörung wurde in vier doppelblinden, zwölfwöchigen, multizentrischen, placebo-kontrollierten Studien im Parallelgruppen-Design mit flexibler Dosierung und einer doppelblinden, sechsmonatigen, placebo-kontrollierten Studie im Parallelgruppen-Design mit fixer/flexibler Dosierung an erwachsenen ambulanten Patienten nachgewiesen. Die Patienten erhielten Dosen im Bereich von 75 bis 225 mg/Tag.

Es gab keinen Nachweis für eine höhere Wirksamkeit in der Gruppe mit 150 bis

225 mg/Tag verglichen mit der Gruppe mit 75 mg/Tag in der sechsmonatigen Studie.

**Panikstörung**

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

Außerdem wurde die Wirksamkeit in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Langzeitstudie im Parallelgruppen-Design zur Langzeitsicherheit, Wirksamkeit und Rezidivprophylaxe bei erwachsenen ambulanten Patienten nachgewiesen, die auf eine offene Behandlung angesprochen hatten. Die Patienten erhielten weiterhin die gleiche Dosis des retardierten Venlafaxins, die sie am Ende der offenen Phase eingenommen hatten (75, 150 oder 225 mg).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Venlafaxin unterliegt einer erheblichen Metabolisierung hauptsächlich zum aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin (ODV). Die mittleren Plasmahalbwertszeiten mit Standardabweichung betragen  $5 \pm 2$  Stunden für Venlafaxin bzw.  $11 \pm 2$  Stunden für 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 Dosissbereich von 75 mg zu 450 mg/Tag.

**Resorption**

Mindestens 92 % des Venlafaxins wird nach oralen Einzeldosen von schnell freisetzendem Venlafaxin resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit liegt aufgrund des präsystemischen Metabolismus bei 40 % bis 45 %. Nach Verabreichung von sofort freisetzendem Venlafaxin treten die maximalen Plasmakonzentrationen von Venlafaxin und ODV innerhalb von 2 bzw. 3 Stunden auf. Nach Verabreichung von Venlafaxin-Retardkapseln werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Venlafaxin und ODV innerhalb von 5,5 bzw. 9 Stunden erreicht.

Wenn gleiche Tagesdosen von Venlafaxin entweder als sofort freisetzende Tablette

oder als Retardkapsel verabreicht werden, zeigt die Retardkapsel eine langsamere Resorptionsrate, aber das gleiche Ausmaß an Resorption verglichen mit der sofort freisetzenden Tablette. Nahrung beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Venlafaxin oder ODV nicht.

**Verteilung**

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

**Biotransformation**

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

**Elimination**

Venlafaxin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 87 % einer Venlafaxin-Dosis werden innerhalb von 48 Stunden im Urin entweder als unverändertes Venlafaxin (5 %), unkonjugiertes ODV (29 %), konjugiertes ODV (26 %) oder als anderer inaktiver Nebenmetabolit (27 %) ausgeschieden. Die mittlere Plasma-Clearance ( $\pm$  Standardabweichung) von Venlafaxin und ODV im Steady-State beträgt  $1,3 \pm 0,6$  l/h/kg bzw.  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg.

**Besondere Patientengruppen****Alter und Geschlecht**

Alter und Geschlecht des Patienten haben keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Venlafaxin und ODV.

Extensive/schwache CYP2D6-Metabolisierer

Die Plasmakonzentrationen von Venlafaxin 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. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten 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 bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Hämodialyse-Patienten erforderlich (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 an Fehlgeburten und einen Anstieg der Todesfälle bei Jungtieren in den ersten 5 Tagen des Säugens. Die Ursache für diese Todesfälle ist nicht bekannt. Diese Effekte traten bei 30 mg/kg/Tag auf, der 4-fachen Tagesdosis von 375 mg Venlafaxin beim Menschen (auf einer mg/kg-Basis). Die „no-effect“-Dosis für diese Ergebnisse betrug das 1,3-fache der menschlichen Dosis. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männliche und weibliche Ratten ODV exponiert waren. Diese Exposition entsprach ungefähr dem Ein- bis Zweifachen einer Venlafaxin-Dosis von 375 mg/Tag beim Menschen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tabletten-Kern:  
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)  
Povidon (Plasdone K-90 D)  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:  
Ethylcellulose (Ethocel 7 CP STD Premium FP)  
Copolvidon (Plasdone S-630)

**Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapseln, retardiert**

Kapselhülle:  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
Gelatine  
Drucktinte, rot, SB-1033 enthält: Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Eisen(III)-oxid (E 172)

**Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapseln, retardiert**

Kapselhülle:  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
Gelatine  
Drucktinte, rot, SB-1033 enthält: Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Eisen(III)-oxid (E 172)

**Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert**

Kapselhülle:  
Brillantblau FCF (E 133)  
Allurarot (E 129)  
Gelborange S (E 110)  
Titandioxid (E 171)  
Gelatine  
Drucktinte, weiß, SB-0007P enthält: Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC/PVdC-Folie und Aluminium-Deckfolie.

Packungsgrößen:  
**Venlafaxin-Hormosan 37,5 mg Hartkapseln, retardiert**  
20, 50 und 100 Kapseln

**Venlafaxin-Hormosan 75 mg Hartkapseln, retardiert**  
20, 50 und 100 Kapseln

**Venlafaxin-Hormosan 150 mg Hartkapseln, retardiert**  
20, 50 und 100 Kapseln

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

**7. Inhaber der Zulassungen**

Hormosan Pharma GmbH  
Wilhelmshöher Straße 106  
60389 Frankfurt/Main  
Deutschland  
Tel. 0 69/47 87 30  
Fax 0 69/47 87 316  
E-Mail: info@hormosan.de  
www.hormosan.de

**8. Zulassungsnummern**

83132.00.00  
83133.00.00  
83134.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
09.02.2012

**10. Stand der Information**

Juli 2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt