

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Alventa 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem  
 Alventa 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem  
 Alventa 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 37,5 mg, 75 mg ali 150 mg venlafaksina v obliki venlafaksinijevega klorida.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem po 37,5 mg vsebuje do 29,9 mg saharoze.  
 Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem po 75 mg vsebuje do 59,8 mg saharoze.  
 Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem po 150 mg vsebuje do 119,6 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Kapsule po 37,5 mg: rjavkastoroza (pokrovček) in bele barve (telo kapsule), polnjene z belimi do skoraj belimi peletami.

Kapsule po 75 mg: svetloroza barve (pokrovček in telo kapsule), polnjene z belimi do skoraj belimi peletami.

Kapsule po 150 mg: oranžnorjave barve (pokrovček in telo kapsule), polnjene z belimi do skoraj belimi peletami.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hudih depresivnih epizod.

Preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod.

Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravljenje socialne anksiozne motnje.

Zdravljenje panične motnje, z agorafobijo ali brez nje.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Hude depresivne epizode

Priporočeni začetni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg na dan, lahko koristi povečanje odmerka do

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

največjega odmerka 375 mg na dan. Odmerjanje se lahko povečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih. Če je zaradi stopnje izraženosti simptomov klinično upravičeno, se lahko odmerek povečuje tudi pogosteje, vendar presledki med odmerki ne smejo biti krajši od štirih dni.

Zaradi tveganja za pojav neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se odmerek sme povečevati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba zdravljenje z najmanjšim še učinkovitim odmerkom.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba skrbno spremljati in odziv oceniti pri vsakem bolniku posebej. Dolgoročneje zdravljenje je primerno tudi za preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod (Major Depressive Episodes, MDE). Pri večini bolnikov je priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitev MDE enak tistemu, ki se uporablja za zdravljenje že prisotne epizode.

Zdravljenje z antidepresivnimi zdravili je treba nadaljevati še vsaj šest mesecev po remisiji.

#### Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni začetni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg na dan, lahko koristi povečanje odmerka do največjega odmerka 225 mg na dan. Odmerek se lahko povečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

Zaradi tveganja za pojav neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se odmerek sme povečevati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba zdravljenje z najmanjšim še učinkovitim odmerkom.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba skrbno spremljati in odziv oceniti pri vsakem bolniku posebej.

#### Socialna anksiozna motnja

Priporočeni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. O dodatnih koristih večjih odmerkov ni dokazov.

Pri posameznih bolnikih, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg na dan, je priporočljivo razmisliti o povečanju odmerka do največjega odmerka 225 mg na dan. Odmerjanje se lahko povečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

Zaradi tveganja za pojav neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se odmerek sme povečevati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba zdravljenje z najmanjšim še učinkovitim odmerkom.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba skrbno spremljati in odziv oceniti pri vsakem bolniku posebej.

#### Panična motnja

Priporočeno je 7-dnevno jemanje 37,5-miligramskega odmerka venlafaksina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Nato je treba odmerek povečati na 75 mg na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na odmerek 75 mg na dan, lahko koristi povečanje odmerka do največjega odmerka 225 mg na dan. Odmerjanje se lahko povečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

Zaradi tveganja za pojav neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se odmerek sme povečevati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba zdravljenje z najmanjšim še

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

učinkovitim odmerkom.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba skrbno spremljati in odziv oceniti pri vsakem bolniku posebej.

#### Starostniki

Posebno prilagajanje odmerka venlafaksina zaradi starosti ni potrebno. Vendar pa je pri zdravljenju starejših bolnikov potrebna previdnost (npr. zaradi možnosti ledvične okvare, možnih sprememb občutljivosti in afinitete za nevrottransmitterje, ki se pojavijo pri staranju). Vedno je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek in zdravljenje skrbno spremljati, kadar je treba odmerek povečati.

#### Pediatrična populacija

Uporaba venlafaksina pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

V nadzorovanih kliničnih raziskavah pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo učinkovitost ni bila dokazana. Uporaba venlafaksina pri teh bolnikih torej ni podprta z raziskavami (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Učinkovitost in varnost venlafaksina za druge indikacije pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

#### Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro je priporočljivo razmisliti o zmanjšanju odmerka za 50 %. Zaradi inter-individualne variabilnosti očistka bo morda treba odmerek prilagoditi pri vsakem bolniku posebej.

Podatkov pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je malo. Priporočljiva je previdnost in treba je razmisliti o zmanjšanju odmerka za več kot 50 %. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba pretehtati korist zdravljenja glede na tveganje.

#### Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije (GFR) med 30 in 70 ml/min (0,5 in 1,15 ml/s), prilagajanje odmerka ni potrebno, kljub temu pa je priporočljiva previdnost. Pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa, in pri bolnikih s hudimi ledvičnimi okvarami (GFR < 30 ml/min oziroma < 0,5 ml/s), je treba odmerek zmanjšati za 50 %. Zaradi inter-individualne variabilnosti očistka bo morda treba odmerek prilagoditi vsakemu bolniku posebej.

#### Odtegnitveni simptomi pri prekinitvi zdravljenja z venlafaksinom

Nenadnim prekinitvam zdravljenja se je treba izogibati. Če se zdravljenje z venlafaksinom namerava prekiniti, je treba odmerek zmanjševati postopoma vsaj en teden do dva tedna, da se zmanjša nevarnost odtegnitvenih simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Čas, potreben za postopno zmanjševanje odmerka, in velikost zmanjšanja odmerka sta lahko odvisna od odmerka, trajanja zdravljenja in posameznega bolnika. Pri nekaterih bolnikih je morda treba zdravljenje prekiniti zelo postopoma, v več mesecih ali še daljšem obdobju. Če se po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, je treba pretehtati možnost ponovne uvedbe zadnjega predpisanega odmerka. Zdravnik lahko kasneje nadaljuje s postopnim zmanjševanjem odmerka.

#### Način uporabe

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za peroralno uporabo.

Priporočljivo je, da bolnik venlafaksin v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem jemlje skupaj s hrano, vsak dan ob približno istem času. Kapsule mora pogoltniti cele s tekočino, ne sme jih odpreti, zdrobiti, žvečiti ali raztopiti.

Bolniki, ki se zdravijo z venlafaksinom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na kapsule s podaljšanim sproščanjem, in sicer na odmerek, ki je najbližji ustreznemu dnevemu odmerku tablet s takojšnjim sproščanjem. Tako lahko na primer bolnik, ki jemlje eno 37,5-miligramsko tableto s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan, preide na eno 75-miligramsko kapsulo s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Posameznemu bolniku bo morda treba odmerek prilagoditi.

Venlafaksin kapsule s podaljšanim sproščanjem vsebujejo sferoide, ki počasi sproščajo učinkovino v prebavila. Netopni del teh sferoidov se iz telesa izloči in ga je moč videti v blatu.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO) je kontraindicirano zaradi nevarnosti serotoninškega sindroma s simptomi, kot so agitacija, tremor in hipertermija. Zdravljenja z venlafaksinom se ne sme uvesti še najmanj 14 dni po prekinitvi zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO.

Venlafaksin je treba ukiniti vsaj sedem dni pred začetkom zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Preveliko odmerjanje

Bolnikom je treba svetovati, naj ne uživajo alkohola zaradi njegovih učinkov na OŽ ter možnosti kliničnega poslabšanja psihiatričnih motenj in možnosti neželenega medsebojnega delovanja z venlafaksinom, vključno z depresornimi učinki na OŽ (poglavje 4.5). O prevelikem odmerjanju venlafaksina so poročali predvsem v kombinaciji z alkoholnimi pijačami in/ali drugimi zdravili, vključno s primeri s smrtnim izidom (poglavje 4.9).

Da bi se tveganje za preveliko odmerjanje zmanjšalo, je treba bolniku v skladu z dobro klinično prakso predpisati najmanjšo količino zdravila (glejte poglavje 4.9).

#### Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, dokler se zdravstveno stanje znatno ne izboljša. Ker se zdravstveno stanje prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno spremljati, dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje venlafaksin. Poleg tega se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke, in pri bolnikih, ki

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pred uvedbo zdravljenja kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskuse samomora, zato je treba njihovo zdravljenje skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri mlajših od 25 let pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravila in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Še posebej skrbno je treba spremljati bolnike, pri katerih je tveganje veliko. Bolnike (in bolnikove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, in da se morajo, če se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### Pediatrična populacija

Zdravila Alventa se ne sme predpisovati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Pri tistih, ki so se zdravili z antidepresivi, so v kliničnih preizkušanjih pogosteje opazali samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražno vedenje (predvsem agresivnost, uporniško vedenje in jezo) kot pri tistih, ki so jemali placebo. Če je takšno zdravljenje kljub temu klinično upravičeno, je treba pri bolniku skrbno spremljati pojave samomorilnih simptomov. Za otroke in mladostnike tudi ni podatkov o varnosti, ki zadevajo rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

### Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z venlafaksinom pojavi smrtno nevaren serotoninski sindrom, še posebej pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki lahko vplivajo na serotoninergični nevrottransmitterski sistem (vključno s triptani, selektivnimi zaviralci privzema serotonina [SSRI – "*selective serotonin reuptake inhibitors*"], zaviralci privzema serotonina in noradrenalina [SNRI – "*serotonin noradrenalin reuptake inhibitors*"], triciklični antidepresivi, amfetamini, litijem, sibutraminom, šentjanževko [*Hypericum perforatum*], opioidi [npr. buprenorfinom, fentanilom in njegovimi analogi, tramadolom, dekstrometorfanom, tapentadolom, petidinom, metadonom in pentazocinom]), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (kot so zaviralci MAO, npr. metilensko modro), prekursorjev serotonina (kot so nadomestki triptofana) ali antipsihotikov ali drugih antagonistov dopamina (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, zvišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko). Serotoninski sindrom je v svoji najhujši obliki lahko podoben nevroleptičnemu malignemu sindromu, ki vključuje hipertermijo, mišično rigidnost, avtonomno nestabilnost z možnim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov in spremembe duševnega stanja.

Če je sočasno zdravljenje z venlafaksinom in drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotoninergični in/ali dopaminergični nevrottransmitterski sistem, klinično upravičeno, je treba bolnika skrbno spremljati, še posebej med uvedbo zdravljenja in pri vsakem povečanju odmerka.

Sočasna uporaba venlafaksina in prekursorjev serotonina (kot so nadomestki triptofana) ni priporočljiva.

### Glavkom z ozkim zakotjem

Zaradi zdravljenja z venlafaksinom se lahko pojavi midriaza. Priporočljivo je, da se bolnike z zvišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z ozkim zakotjem (glavkom z

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zaprtim zakotjem) skrbno spremlja.

### Krvni tlak

Pri zdravljenju z venlafaksinom so pogosto poročali o zvišanju krvnega tlaka, odvisnem od odmerka. Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o nekaterih primerih zelo zvišanega krvnega tlaka, zaradi katerega je bilo potrebno takojšnje zdravljenje. Pri vseh bolnikih je treba skrbno spremljati krvni tlak, če že imajo hipertenzijo, pa mora biti pred uvedbo zdravljenja ustrezno zdravljena in nadzorovana. Po uvedbi zdravila in povečanju odmerka je treba krvni tlak preverjati periodično. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi zvišanja krvnega tlaka lahko poslabša osnovna bolezen, na primer pri bolnikih z oslabljenim delovanjem srca, je treba zdravilo uporabljati previdno.

### Srčna frekvenca

Med zdravljenjem, še posebej z velikimi odmerki, se lahko poveča srčna frekvenca. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi povečane srčne frekvence lahko poslabša osnovna bolezen, je treba zdravilo uporabljati previdno.

### Srčne bolezni in tveganje za pojav aritmije

Pri bolnikih z nedavnim srčnim infarktom ali z nestabilno srčno boleznijo zdravljenja z venlafaksinom niso ovrednotili, zato ga je pri teh bolnikih treba uporabljati previdno.

Med trženjem zdravila so, še posebej pri prevelikem odmerjanju ali pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc/*torsade de pointes*, poročali o primerih podaljšanj intervala QTc, *torsade de pointes*, ventrikularnih tahikardij ali srčnih aritmij s smrtnim izidom. Pri bolnikih z velikim tveganjem za resno srčno aritmijo ali podaljšanje intervala QTc je treba pred uvedbo zdravljenja z venlafaksinom pretehtati koristi zdravljenja glede na tveganje (glejte poglavje 5.1).

### Konvulzije

Pri zdravljenju z venlafaksinom se lahko pojavijo konvulzije. Podobno kot vse druge antidepresive je treba pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi tudi venlafaksin uvesti previdno, bolnike pa skrbno spremljati. Če se pojavijo konvulzije, je treba zdravljenje prekiniti.

### Hiponatriemija

Pri zdravljenju z venlafaksinom se lahko pojavi hiponatriemija in/ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH). O tem so najpogosteje poročali pri hipovolemičnih ali dehidriranih bolnikih. Večje tveganje obstaja pri starejših bolnikih, bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, in bolnikih, ki so zaradi kateregakoli drugega razloga hipovolemični.

### Nenormalne krvavitve

Zdravila, ki zavirajo privzem serotonina, lahko zmanjšajo delovanje trombocitov. Krvavitve, povezane z uporabo SSRI in SNRI, so segale od ekhimoz, hematomov, krvavitev iz nosu in petehij do krvavitev v prebavilih in življenjsko nevarnih krvavitev. Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8). Pri bolnikih, ki jemljejo venlafaksin, se lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Tako kot druge zaviralce privzema serotonina je treba tudi venlafaksin previdno uporabljati pri bolnikih, nagnjenih h krvavitvam iz kože in sluznic, vključno z bolniki, ki se zdravijo z antikoagulanti in zaviralci trombocitov.

### Holesterol v serumu

PI_Text069047_1	- Updated:	Page 6 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah so pri 5,3 % bolnikov, ki so jemali venlafaksin, in pri nobenem od bolnikov, ki so jemali placebo in so se zdravili vsaj tri mesece, poročali o klinično pomembnem povečanju koncentracije holesterola v serumu. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba nadzorovati koncentracije holesterola v serumu.

#### Sočasna uporaba s sredstvi za hujšanje

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z venlafaksinom v kombinaciji s sredstvi za hujšanje, vključno s fenterminom, niso ugotovili. Sočasno jemanje venlafaksina in sredstev za hujšanje ni priporočljivo. Venlafaksin ni indiciran za hujšanje, niti samostojno niti v kombinaciji z drugimi zdravili.

#### Manija/hipomanija

Pri majhnem številu bolnikov z razpoloženskimi motnjami, ki se zdravijo z antidepresivi, vključno z venlafaksinom, se lahko pojavi manija/hipomanija. Tako kot druge antidepresive je treba tudi venlafaksin previdno uporabljati pri bolnikih z bipolarno motnjo v anamnezi ali družinski anamnezi.

#### Agresivnost

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z antidepresivi, vključno z venlafaksinom, se lahko pojavi agresivnost. O njej so poročali pri uvedbi zdravljenja, spremembah odmerka in prekinitvi zdravljenja.

Tako kot druge antidepresive je treba tudi venlafaksin uporabljati previdno pri bolnikih z agresivnostjo v anamnezi.

#### Prekinitiv zdravljenja

Znano je, da se pri antidepresivih pojavljajo učinki pri prekinitvi zdravljenja, ki so včasih lahko dolgotrajni in hudi. Pri bolnikih so v času spreminjanja sheme odmerjanja venlafaksina, vključno z obdobjem prekinitve zdravljenja, opazili samomor/samomorilne misli in agresivnost. Zato je treba bolnike ob zmanjšanju odmerka ali med prekinitvijo zdravljenja skrbno spremljati (glejte zgoraj v poglavju 4.4 – Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje ter Agresivnost). Pri prekinitvi zdravljenja so odtegnitveni simptomi pogosti, še posebej, če je prekinitiv nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih raziskavah so pri približno 31 % bolnikov, ki so se zdravili z venlafaksinom, in 17 % bolnikov, ki so jemali placebo, poročali o neželenih učinkih, povezanih s prekinitvijo zdravljenja (med postopnim zmanjševanjem odmerka in po njem).

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od mnogih dejavnikov, na primer od trajanja zdravljenja, odmerka zdravila in hitrosti zmanjševanja odmerka. Učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, glavobol, motnje vida in hipertenzija. Ti simptomi so večinoma blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko zelo izraziti. Navadno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, zelo redko pa so o njih poročali pri bolnikih, ki so odmerek izpustili nenamerno. Običajno ti simptomi minejo v dveh tednih, pri nekaterih posameznikih pa lahko trajajo dalj časa (2–3 mesece ali dlje). Pri prekinitvi zdravljenja je zato priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov, ki naj glede na bolnikove potrebe traja več tednov ali mesecev (glejte poglavje 4.2). Pri nekaterih bolnikih lahko prekinitiv zdravljenja traja več mesecev ali še dlje.

#### Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba venlafaksina je bila povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja bolnikova nezmožnost, da bi

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

mirno sedel ali stal. To se najpogosteje pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih s temi simptomi je povečanje odmerka lahko škodljivo.

#### Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

#### Suha usta

Pri 10 % bolnikov, zdravljenih z venlafaksinom, poročajo o suhih ustih. To lahko poveča nevarnost, da se bo pojavil karies, zato je treba bolnike opozoriti na pomen zobne higiene.

#### Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina (SSRI) ali z venlafaksinom vpliva na uravnavanje glukoze v krvi. Odmerek insulina in/ali peroralnega antidiabetika bo morda treba prilagoditi.

#### Interakcije med zdravilom in laboratorijskimi testi

Pri bolnikih, ki so jemali venlafaksin, so poročali o lažno pozitivnih urinskih imunoloških presejalnih testih za fenciklidin (PCP) in amfetamine. Do tega pride zaradi premajhne specifičnosti presejalnih testov. Lažno pozitivne rezultate testov je lahko pričakovati še več dni po prenehanju zdravljenja z venlafaksinom. Potrditveni testi, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija, bodo razlikovali venlafaksin od PCP in amfetaminov.

#### *Saharoza*

Zdravilo Alventa vsebuje saharozo. Tega zdravila ne smejo jemati bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza izomaltaze.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Zaviralci MAO

##### *Ireverzibilni, neselektivni zaviralci MAO*

Venlafaksina se ne sme dajati v kombinaciji z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO. Zdravljenja z venlafaksinom se ne sme uvesti prej kot 14 dni po prekinitvi zdravljenja z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO. Venlafaksin je treba ukiniti vsaj sedem dni pred začetkom zdravljenja z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Reverzibilni, selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)*

Kombinacija venlafaksina z reverzibilnim selektivnim zaviralcem MAO, kakršen je moklobemid, ni priporočljiva, ker obstaja nevarnost, da se bo pojavil serotoninski sindrom. Po zdravljenju z reverzibilnim zaviralcem MAO je lahko odtegnitveno obdobje pred uvedbo zdravljenja z venlafaksinom krajše od 14 dni. Priporočljivo je, da se venlafaksin ukine vsaj sedem dni pred začetkom zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.4).

##### *Reverzibilni, neselektivni zaviralec MAO (linezolid)*

Bolniki, ki se zdravijo z venlafaksinom, ne smejo jemati antibiotika linezolida, ki je šibak reverzibilni, neselektivni zaviralec MAO (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so nedavno prenehali jemati zaviralce MAO in se začeli zdraviti z venlafaksinom, ali

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pri tistih, ki so nedavno prekinili zdravljenje z venlafaksinom in se začeli zdraviti z zaviralci MAO, so poročali o resnih neželenih učinkih. Ti neželeni učinki so vključevali tremor, mioklonus, čezmerno znojenje, navzeo, bruhanje, zardevanje, omotico in hipertermijo z značilnostmi, podobnimi malignemu nevroleptičnemu sindromu, epileptične napade in smrt.

#### Serotoninski sindrom

Tako kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z venlafaksinom pojavi potencialno smrtno nevaren serotoninski sindrom, še posebej pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki lahko vplivajo na serotoninergični nevrottransmitterski sistem (vključno s triptani, SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi, amfetamini, litijem, sibutraminom, šentjanževko [*Hypericum perforatum*], opiodi [npr. buprenorfinom, fentanilom in njegovimi analogi, tramadolom, dekstrometorfanom, tapentadolom, petidinom, metadonom in pentazocinom]), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (kot so zaviralci MAO, npr. metilensko modro), prekursorjev serotonina (kot so nadomestki triptofana) ali antipsihotikov ali drugih antagonistov dopamina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če je sočasno zdravljenje z venlafaksinom in SSRI, SNRI ali agonisti serotoninskih receptorjev (triptan) klinično upravičeno, je bolnika priporočljivo skrbno nadzorovati, še posebej na začetku zdravljenja in pri povečevanju odmerkov. Sočasna uporaba venlafaksina in prekursorjev serotonina (npr. nadomestki triptofana) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Učinkovine, ki delujejo na osrednje živčevje

Tveganje pri sočasnem zdravljenju z venlafaksinom in drugimi učinkovinami, ki delujejo na osrednje živčevje (OŽ), ni bilo sistematično ovrednoteno. Pri sočasni uporabi venlafaksina z drugimi učinkovinami, ki delujejo na OŽ, je zato priporočljiva previdnost.

#### Etanol

Bolnikom je treba svetovati, naj ne uživajo alkohola zaradi njegovih učinkov na OŽ ter možnosti kliničnega poslabšanja psihiatričnih motenj in možnosti neželenega medsebojnega delovanja z venlafaksinom, vključno z depresornimi učinki na OŽ.

#### Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Tveganje za podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularne aritmije (npr. *torsade de pointes*) je povečano pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki podaljšajo interval QTc. Sočasni uporabi s takimi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Med ta zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda Ia in III (npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin)
- nekateri makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)
- nekateri antihistaminiki
- nekateri kinolonski antibiotiki (npr. moksifloksacin)

Zgornji seznam ni popoln, zato se je treba izogibati tudi drugim posameznim zdravilom, za katera je znano, da znatno podaljšajo interval QT.

#### Delovanje drugih zdravil na venlafaksin

##### *Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)*

V farmakokinetični raziskavi s ketokonazolom pri osebah z visokoaktivnim izoencimom CYP2D6 (extensive metabolizers, EM) in pri osebah z nizkoaktivnim izoencimom CYP2D6 (poor metabolizers,

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

PM) je uporaba ketokonazola povzročila povečanje obsega absorpcije (Area Under Curve, AUC) venlafaksina (70 % pri osebah z nizkoaktivnim CYP2D6 oziroma 21 % pri osebah z visokoaktivnim CYP2D6) in O-demetilvenlafaksina (ODV) (33 % pri osebah z nizkoaktivnim CYP2D6 oziroma 23 % pri osebah z visokoaktivnim CYP2D6). Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (kakršni so atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin) in venlafaksina se lahko zvišajo vrednosti venlafaksina in ODV. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralcem CYP3A4 in venlafaksinom, je zato priporočljiva previdnost.

#### Delovanje venlafaksina na druga zdravila

##### *Zdravila, ki se presnavljajo preko izoencimov citokroma P450*

Študije *in vivo* kažejo, da je venlafaksin relativno šibek zaviralec CYP2D6. Venlafaksin *in vivo* ni zaviral CYP3A4 (alprazolam in karbamazepin), CYP1A2 (kofein) in CYP2C9 (tolbutamid) oz. CYP2C19 (diazepam).

##### *Litij*

Pri sočasnem jemanju venlafaksina in litija se lahko pojavi serotoninski sindrom (glejte Serotoninski sindrom).

##### *Diazepam*

Venlafaksin ne vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko diazepama in njegovega aktivnega presnovka demetildiazepama. Kaže, da diazepam ne vpliva na farmakokinetiko venlafaksina niti ODV. Ni znano, ali obstaja farmakokinetična in/ali farmakodinamična interakcija z drugimi benzodiazepini.

##### *Imipramin*

Venlafaksin ni vplival na farmakokinetiko imipramina in 2-hidroksiimipramina. AUC 2-hidroksidesipramina se je povečala v odvisnosti od odmerka, za 2,5-krat do 4,5-krat pri odmerku od 75 mg do 150 mg na dan. Imipramin ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in ODV. Klinični pomen te interakcije ni znan. Pri sočasnem jemanju venlafaksina in imipramina je potrebna previdnost.

##### *Haloperidol*

Farmakokinetična raziskava s haloperidolom je pokazala 42-odstotno zmanjšanje celokupnega peroralnega očistka, 70-odstotno povečanje AUC, 88-odstotno povečanje maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ), a nikakršne spremembe razpolovnega časa haloperidola. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s haloperidolom in venlafaksinom. Klinični pomen te interakcije ni znan.

##### *Risperidon*

Venlafaksin je za 50 % povečal AUC risperidona, ni pa značilno spremenil farmakokinetičnega profila obeh aktivnih snovi (risperidona in 9-hidroksirisperidona). Klinični pomen te interakcije ni znan.

##### *Metoprolol*

Pri sočasnem jemanju venlafaksina in metoprolola v raziskavi farmakokinetičnih interakcij za obe zdravili pri zdravih prostovoljcih so se plazemske koncentracije metoprolola povečale za približno 30 do 40 % brez sprememb plazemskih koncentracij njegovega aktivnega presnovka  $\alpha$ -hidroksimetoprolola. Klinični pomen te ugotovitve pri hipertenzivnih bolnikih ni znan. Metoprolol ni spremenil farmakokinetičnega profila venlafaksina ali njegovega aktivnega presnovka ODV. Pri sočasnem jemanju venlafaksina in metoprolola je potrebna previdnost.

##### *Indinavir*

Farmakokinetična raziskava z indinavirjem je pokazala 28-odstotno zmanjšanje AUC in 36-odstotno zmanjšanje  $C_{max}$  indinavirja. Indinavir ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in ODV. Klinični

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pomen te interakcije ni znan.

#### *Peroralni kontraceptivi*

V obdobju med trženjem zdravila so poročali o nenačrtovanih nosečnostih pri ženskah, ki so med zdravljenjem z venlafaksinom jemale peroralne kontraceptive. Ni jasnih dokazov, da so bile te nosečnosti posledica medsebojnega delovanja z venlafaksinom. Opravljena ni bila nobena študija medsebojnega delovanja s hormonskimi kontraceptivi.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O uporabi venlafaksina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Nosečnice lahko jemljejo venlafaksin le, če pričakovana korist odtehta kakršnokoli možno tveganje.

Tako kot pri drugih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI/SNRI) se lahko tudi pri novorojenčkih pojavijo odtegnitveni simptomi, če je nosečnica jemala venlafaksin do poroda ali skoraj do poroda. Pri nekaterih novorojenčkih, ki so bili pozno v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni venlafaksinu, so se pojavili zapleti, zaradi katerih je bilo potrebno hranjenje po sondi, dihalna podpora ali podaljšano zdravljenje v bolnišnici. Tovrstni zapleti se lahko pojavijo neposredno po porodu.

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN). Čeprav v nobeni raziskavi niso proučevali povezave med PPHN in zdravljenjem z zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), pri uporabi venlafaksina morebitnega tveganja ne moremo izključiti, če upoštevamo sorodni mehanizem delovanja (zaviranje ponovnega privzema serotonina).

Če nosečnica jemlje SSRI/SNRI v pozni nosečnosti, se lahko pri novorojenčku opazi naslednje simptome: razdražljivost, tremor, hipotonijo, vztrajen jok in težave pri sesanju ali nespečnost. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali učinkov zaradi izpostavljenosti venlafaksinu. Pri večini novorojenčkov so te zaplete opazili takoj ali v 24 urah po porodu.

### Dojenje

Venlafaksin in njegov aktivni presnovek ODV se izločata v materino mleko. Po začetku trženja zdravila so pri dojenih otrocih poročali o joku, razdražljivosti in neobičajnih vzorcih spanja. Po prekinitvi dojenja so poročali tudi o pojavu simptomov, ki so značilni za odtegnitev venlafaksina. Nevarnosti za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Treba je pretehtati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Alventa za mater in se odločiti o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja oziroma nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Alventa.

### Plodnost

V študiji, v kateri so samce in samice podgan izpostavili O-demetilvenlafaksinu, so opazili zmanjšano plodnost. Klinični pomen te ugotovitve za človeka ni znan (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

PI_Text069047_1	- Updated:	Page 11 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vsako psihoaktivno zdravilo lahko vpliva na presojo, mišljenje in motorične spretnosti, zato je treba vse bolnike opozoriti, da venlafaksin lahko vpliva na njihove sposobnosti za vožnjo in upravljanje nevarnih strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih raziskavah poročali zelo pogosto (> 1/10), so bili navzea, suha usta, glavobol in znojenje (vključno z napadi nočnega znojenja).

##### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in skupinah pogostnosti, znotraj posamezne pogostnosti pa po padajoči resnosti stanja.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				agranulocitoza*, aplastična anemija*, pancitopenija*, nevtropenija*	trombocitopenija*	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				anafilaktična reakcija*		
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>				neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona*	povišana raven prolaktina v krvi*	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšanje apetita		hiponatriemija*		
<b>Psihiatrične motnje</b>	nespečnost	stanje zmedenosti*, depersonalizacija*, nenormalne sanje, živčnost, zmanjšan libido, agitacija*, anorgazmija	manija, hipomanija, halucinacije, derealizacija, motnje orgazma, , bruksizem*, apatija	delirij*		samomorilne misli in samomorilno vedenje <sup>a</sup> , napadalno vedenje <sup>b</sup>

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol *c, omotica, sedacija	akatizija*, tremor, parestezija, disgevizija	sinkopa, mioklonus, motnje ravnotežja*, oslabljena koordinaci- ja*, diskinezija*	nevroleptič- ni maligni sindrom (NMS)*, serotoninski sindrom*, konvulzije, distonija*	tardivna diskinezija*	
<b>Očesne bolezni</b>		motnje vida, motnje akomodaci- je, vključno z zameglje- nim vidom, midriaza		glavkom z zaprtim zakotjem*		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		tinitus*				vrtočlavica
<b>Srčne bolezni</b>		tahikardija, palpitacije*		<i>torsade de pointes</i> *, ventrikular- na tahikardija*, ventrikular- na fibrilacija, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu*		stresna kardio- miopatija (takotsubo kardio- miopatija)*
<b>Žilne bolezni</b>		hipertenzija, vročinski obliv	ortostatska hipotenzija , hipotenzija*			
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediasti- nalnega prostora</b>		dispneja*, zehanje		intersticijska bolezen pljuč*, pljučna eozinofilija*		
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea, suha usta, zaprtje	diareja*, bruhanje	krvavitev v prebavilih*	pankreati- tis*		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			nenormalni izvidi preiskav delovanja	hepatitis*		

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			jeter			
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	hiperhidroza* (vključno z napadi nočnega znojenja)*	izpuščaj, srbenje*	urtikarija*, alopecija*, ekhimoza*, angioedem*, fotosenzitivne reakcije	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		hipertonija		rabdomioliza*		
<b>Bolezni sečil</b>		oklevajoče uriniranje, zastajanje urina, polakisurija*	urinska inkontinenca*			
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		menoragija*, metroragija*, erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije				poporodna krvavitev* <sup>d</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost, astenija, mrzlica*			krvavitev iz sluznice*	
<b>Preiskave</b>		povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, povečanje koncentracije holesterola v krvi			podaljšan čas krvavitve*	

\* neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja

<sup>a</sup> Med zdravljenjem z venlafaksinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih samomorilnega mišljenja in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

<sup>b</sup> Glejte poglavje 4.4

<sup>c</sup> V združenih kliničnih raziskavah je bila pogostost glavobola pri venlafaksinu in placebo podobna.

<sup>d</sup> O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### Prekinitve zdravljenja

PI_Text069047_1	- Updated:	Page 14 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ukinitev venlafaksina (še posebej nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Simptomi, o katerih najpogosteje poročajo, so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, vrtoglavica, glavobol, sindrom gripe, motnje vida in hipertenzija. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni in izginejo sami; pri nekaterih bolnikih pa so lahko močno izraženi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje z venlafaksinom ni več potrebno, je priporočljivo ukinjanje zdravila s postopnim zmanjševanjem odmerka. Pri nekaterih bolnikih so se ob zmanjšanju odmerka ali med prekinitvijo zdravljenja pojavile huda agresivnost in samomorilne misli (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 17 let) je profil neželenih učinkov venlafaksina (v s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah) na splošno podoben kot pri odraslih. Tako kot pri odraslih so poročali o zmanjšanju apetita, hujšanju, zvišanju krvnega tlaka in povečanju koncentracije holesterola v serumu (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih raziskavah pri otrocih so poročali o samomorilnem mišljenju. Pogosteje so poročali tudi o sovražnosti in, še posebej pri hudi depresiji, o samopoškodovanju.

Zlasti pri otrocih so pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih: bolečinah v trebuhu, agitaciji, dispepsiji, ekhimozah, krvavitvah iz nosu in mialgiji.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri spremljanju zdravila med trženjem so o prevelikem odmerjanju venlafaksina poročali predvsem v kombinaciji z alkoholnimi pijačami in/ali drugimi zdravili, *vključno s primeri s smrtnim izidom*. Pri prevelikem odmerjanju so najpogosteje poročali o tahikardiji, spremembah stopnje zavesti (od somnolence do kome), midriazi, konvulzijah in bruhanju. Druga poročila vključujejo tudi elektrokardiografske spremembe (npr. podaljšanje intervala QT, kračni blok, podaljšanje QRS), ventrikularno tahikardijo, bradikardijo, hipotenzijo, hipoglikemijo, vrtoglavico in smrtne izide. Po zaužitju približno 3 gramov venlafaksina se lahko pri odraslih pojavijo hudi simptomi zastrupitve.

Objavljena poročila retrospektivnih študij kažejo, da je preveliko odmerjanje venlafaksina lahko povezano z večjim tveganjem za smrtne izide v primerjavi z antidepresivi iz skupine SSRI, vendar manjšim kot pri tricikličnih antidepresivih. Epidemiološke študije so pokazale, da so z venlafaksinom zdravljeni bolniki bolj obremenjeni z dejavniki tveganja za samomor kot bolniki, ki se zdravijo s SSRI. Ni jasno, koliko je večje tveganje za smrtne izide posledica toksičnosti prevelikih odmerkov venlafaksina in nekaterih značilnosti z venlafaksinom zdravljenih bolnikov.

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Priporočeno zdravljenje

Huda zastrupitev lahko zahteva kompleksno nujno zdravljenje in spremljanje. V primeru domnevnega prevelikega odmerjanja, ki vključuje venlafaksin, se je zato priporočljivo takoj posvetovati s Centrom za klinično toksikologijo in farmakologijo.

Priporočljivi ukrepi obsegajo splošno podporno in simptomatsko zdravljenje. Spremljati je treba srčni ritem in vitalne znake. Če obstaja tveganje za aspiracijo, sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Izpiranje želodca je indicirano, če ga je mogoče izvesti kmalu po zaužitju in pri simptomatskih bolnikih.

Absorpcija učinkovine se lahko zmanjša tudi po uporabi aktivnega oglja. Korist forsirane diureze, dialize, hemoperfuzije in izmenjalne transfuzije je malo verjetna. Specifični antidoti za venlafaksin niso znani.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX16.

#### Mehanizem delovanja

Menijo, da je mehanizem antidepresivnega delovanja venlafaksina pri ljudeh povezan z okrepitevijo aktivnosti nevrottransmiterjev v osrednjem živčevju. Predklinične raziskave so pokazale, da sta venlafaksin in njegov glavni presnovek ODV zaviralca ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Venlafaksin je tudi šibek zaviralec ponovnega privzema dopamina. Venlafaksin in njegov aktivni presnovek tako pri akutni (enkratni odmerek) kot pri dolgotrajni uporabi zmanjšata odzivnost adrenergičnih  $\beta$ -receptorjev. Glede na celotno delovanje na ponovni privzem nevrottransmiterjev in vezavo na receptorje sta si venlafaksin in ODV zelo podobna.

Venlafaksin v podganjih možganih *in vitro* praktično nima afinitete za muskarinske, holinergične, H<sub>1</sub>-histaminske ali  $\alpha_1$ -adrenergične receptorje. Farmakološko delovanje na teh receptorjih je lahko povezano z različnimi neželenimi učinki, ki se pojavljajo pri drugih antidepresivnih zdravilih, npr. z antiholinergičnimi, sedativnimi in srčno-žilnimi neželenimi učinki.

Venlafaksin ni zaviralec monoaminooksidaze (MAO).

Raziskave *in vitro* so pokazale, da venlafaksin praktično nima afinitete za receptorje, občutljive za opiate ali benzodiazepine.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Hude depresivne epizode

Učinkovitost venlafaksina s takojšnjim sproščanjem pri zdravljenju hudih depresivnih epizod je bila dokazana v petih randomiziranih dvojno slepih s placebom nadzorovanih raziskavah, ki so trajale od 4 do 6 tednov, za odmerke do 375 mg na dan. Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju hudih depresivnih epizod je bila dokazana v dveh s placebom nadzorovanih raziskavah, ki sta trajali od 8 do 12 tednov, odmerki pa so bili v razponu od 75 do 225 mg na dan.

V dolgotrajni raziskavi, v katero so vključili ambulantno zdravljenе odrasle bolnike, ki so se v 8-tedenski odprti raziskavi odzvali na zdravljenje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem (75, 150 ali 225 mg), so bolnike randomizirali na zdravljenje z enakim odmerkom venlafaksina s podaljšanim sproščanjem ali na placebo, in jih nato 26 tednov opazovali, da bi ugotovili, ali se bo bolezen

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ponovila.

V drugi dolgotrajnejši raziskavi so dokazali učinkovitost venlafaksina za preprečevanje ponovitev depresivnih epizod. V 12-mesečno dvojno slepo s placebom nadzorovano klinično raziskavo so vključili ambulantno zdravljenе odrasle bolnike s ponovljenimi hudimi depresivnimi epizodami, ki so se med zadnjo depresivno epizodo odzvali na zdravljenje z venlafaksinom (100 do 200 mg na dan v dveh odmerkih).

#### Generalizirana anksiozna motnja

Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju generalizirane anksiozne motnje (GAD) je bila dokazana pri ambulantno zdravljenih odraslih bolnikih v dveh 8-tedenskih s placebom nadzorovanih raziskavah s stalnimi odmerki (od 75 do 225 mg na dan), v eni 6-mesečni s placebom nadzorovani raziskavi s stalnimi odmerki (od 75 do 225 mg na dan) in v eni 6-mesečni s placebom nadzorovani raziskavi s prilagodljivim odmerjanjem (37,5, 75 in 150 mg na dan).

Čeprav je bil tudi odmerek 37,5 mg na dan učinkovitejši od placeba, pa ni bil tako učinkovit kot večji odmerki.

#### Socialna anksiozna motnja

Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju socialne anksiozne motnje je bila dokazana pri ambulantno zdravljenih odraslih bolnikih v štirih dvojno slepih 12-tedenskih multicentričnih s placebom nadzorovanih raziskavah s paralelnimi skupinami in prilagodljivim odmerjanjem in v eni dvojno slepi 6-mesečni s placebom nadzorovani raziskavi s paralelnimi skupinami in stalnim/prilagodljivim odmerjanjem. Bolniki so jemali odmerke v razponu od 75 do 225 mg na dan. Večja učinkovitost odmerkov v skupini, ki je jemala od 150 do 225 mg na dan, v primerjavi s skupino, ki je jemala 75 mg na dan, v 6-mesečni raziskavi ni bila dokazana.

#### Panična motnja

Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju panične motnje je bila dokazana v dveh dvojno slepih 12-tedenskih multicentričnih s placebom nadzorovanih raziskavah pri ambulantno zdravljenih odraslih bolnikih s panično motnjo z agorafobijo ali brez nje. Začetni odmerek je bil 37,5 mg na dan, 7 dni, nato pa so bolniki jemali po 75 ali 150 mg na dan v prvi raziskavi in po 75 ali 225 mg na dan v drugi raziskavi.

Učinkovitost je bila dokazana tudi v dolgoročni dvojno slepi s placebom nadzorovani raziskavi s paralelnimi skupinami za ugotavljanje dolgoročne varnosti, učinkovitosti in preprečevanje ponovitev, ki je bila izvedena pri ambulantno zdravljenih odraslih bolnikih, ki so se odzvali na odprto zdravljenje. Bolniki so še naprej jemali enak odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem, kot so ga jemali na koncu odprte faze (75, 150 ali 225 mg na dan).

#### Elektrofiziologija srca

V namenski, poglobljeni študiji intervala QTc pri zdravih prostovoljcih, venlafaksin ni podaljšal intervala QT do kateregakoli klinično pomembnega obsega pri supratrapevtskem odmerku 450 mg/dan (dan kot 225 mg dvakrat na dan). V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QTc/*torsade de pointes* in ventrikularnih aritmijah, še posebej pri prevelikem odmerjanju ali pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc/*torsade de pointes* (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9)

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Venlafaksin se obsežno presnavlja, predvsem v aktivni presnovek ODV. Povprečni razpolovni čas (povprečje  $\pm$  SD) venlafaksina v plazmi je  $5 \pm 2$  uri, povprečni razpolovni čas ODV v plazmi pa  $11 \pm 2$  uri. Koncentraciji venlafaksina in ODV v stanju dinamičnega ravnovesja sta doseženi v treh dneh po začetku zdravljenja s ponavljajočimi peroralnimi odmerki. V razponu odmerkov od 75 mg do 450 mg na dan je kinetika venlafaksina in ODV linearna.

#### Absorpcija

Po posameznih odmerkih venlafaksina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem se absorbira vsaj 92 % venlafaksina. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske presnove 40- do 45-odstotna. Po zaužitju venlafaksina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem se največja plazemska koncentracija venlafaksina doseže v 2 urah, največja plazemska koncentracija ODV pa v 3 urah. Po zaužitju venlafaksina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem se največja plazemska koncentracija venlafaksina doseže v 5,5 ure, ODV pa v 9 urah. Pri uporabi enakih dnevnih odmerkov venlafaksina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem in v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem, je pri kapsulah s podaljšanim sproščanjem hitrost absorpcije manjša, obseg absorpcije pa enak obsegu absorpcije pri tabletah s takojšnjim sproščanjem. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost venlafaksina in ODV.

#### Porazdelitev

Pri človeku se venlafaksin in ODV v terapevtskih koncentracijah v majhnih količinah vežeta na plazemske beljakovine (27 oz. 30 %). Volumen porazdelitve venlafaksina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski uporabi je  $4,4 \pm 1,6$  l/kg.

#### Presnova

Večina venlafaksina se presnavlja v jetrih. Raziskave *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se s pomočjo izoencima CYP2D6 presnavlja v svoj glavni aktivni presnovek ODV. Te raziskave prav tako kažejo, da se s pomočjo izoencima CYP3A4 presnavlja v manj pomemben in manj aktiven presnovek N-demetilvenlafaksin. Raziskave *in vitro* in *in vivo* še kažejo, da je venlafaksin šibek zaviralec CYP2D6. Venlafaksin ne zavira CYP1A2, CYP2C9 ali CYP3A4.

#### Izločanje

Venlafaksin in njegovi presnovki se primarno izločajo skozi ledvice. V 48 urah se s sečem izloči približno 87 % odmerka venlafaksina, in sicer v obliki nespremenjenega venlafaksina (5 %), nekonjugiranega ODV (29 %), konjugiranega ODV (26 %) in drugih, manj pomembnih neaktivnih presnovkov (27 %). Povprečna plazemska očistka (povprečje  $\pm$  SD) venlafaksina in ODV v stanju dinamičnega ravnovesja sta  $1,3 \pm 0,6$  l/h/kg oziroma  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starost in spol*

Starost in spol preiskovancev ne vplivata pomembno na farmakokinetiko venlafaksina in ODV.

##### *Osebe z obsežno/upočasnjeno presnovo prek izoencima CYP2D6*

Plazemske koncentracije venlafaksina so pri osebah z upočasnjeno presnovo prek CYP2D6 večje kot pri osebah z obsežno presnovo prek CYP2D6. Ker je pri osebah z upočasnjeno in obsežno presnovo prek CYP2D6 skupna izpostavljenost (AUC) venlafaksinu in ODV podobna, pri teh dveh skupinah različni shemi odmerjanja venlafaksina nista potrebni.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z jetrno okvaro, klasificirano po Child-Pughovi lestvici A (bolniki z blago jetrno okvaro) in B (bolniki z zmerno jetrno okvaro), sta bila razpolovna časa venlafaksina in ODV v primerjavi z

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravimi preiskovanci podaljšana. Peroralna očistka venlafaksina in ODV sta bila zmanjšana. Med preiskovanci so opazili veliko stopnjo variabilnosti. Podatkov pri bolnikih s hudimi jetrnimi okvarami je malo (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih na dializi se je razpolovni čas odstranjevanja venlafaksina iz telesa v primerjavi z zdravimi preiskovanci podaljšal za približno 180 %, očistek pa se je zmanjšal za približno 57 %, medtem ko se je razpolovni čas odstranjevanja ODV iz telesa podaljšal za približno 142 %, očistek pa se je zmanjšal za približno 56 %. Prilagajanje odmerjanja je potrebno pri bolnikih s hudimi ledvičnimi okvarami in pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskave na podganah in miših, ki so jim dajali venlafaksin, niso pokazale nobenih znakov kancerogenosti. Prav tako venlafaksin ni bil mutagen v velikem številu testov *in vitro* in *in vivo*.

V raziskavah o vplivu toksičnosti na razmnoževanje pri živalih so pri podganah ugotovili zmanjšano telesno maso mladičev, povečano število mrtvorojenih mladičev in pogostejšo smrt mladičev v prvih petih dneh dojenja. Vzrok teh smrti ni znan. Ti učinki so se pojavljali pri odmerku 30 mg/kg/dan, ki je bil 4-krat večji od dnevnega odmerka venlafaksina za ljudi; to je 375 mg, preračunano na mg/kg. Teh učinkov niso zaznali pri odmerku, ki je bil 1,3-krat večji od odmerka za ljudi. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zmanjšanje plodnosti so ugotovili v raziskavi, v kateri so bili podganji samci in samice izpostavljeni ODV. Ta izpostavljenost je bila približno 1- do 2-krat večja od izpostavljenosti človeka pri odmerku 375 mg venlafaksina na dan. Klinični pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Kapsule po 37,5 mg

- jedro kapsule:
  - sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)
  - hidroksipropilceluloza (E463)
  - povidon (E1201)
  - etilceluloza (E462)
  - dibutylsebakat
  - smukec (E553b)
- ovojnica kapsule:
  - želatina (E441)
  - rdeči železov oksid (E172)
  - titanov dioksid (E171)

#### Kapsule po 75 mg in 150 mg

- jedro kapsule:
  - sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)
  - hidroksipropilceluloza (E463)
  - povidon (E1201)
  - etilceluloza (E462)
  - dibutylsebakat
  - smukec (E553b)
- ovojnica kapsule:

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

želatina (E441)  
rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

5 let

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al/PVC/PVDC-folija): 28, 56 ali 98 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00154/001-009

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 7. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 12. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 6. 2024