

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Efexiva 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 kapsula vsebuje 37,5 mg venlafaksina v obliki venlafaksinijevega klorida.

Pomožne snovi so saharoza in rdeče 4R (E124). 1 kapsula vsebuje 46,35 mg saharoze in 0,0267 mg rdeče 4R (E124).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula s podaljšanim sproščanjem.

Bele do skoraj bele granule v kapsuli s prozornim telesom in oranžno kapico.

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

Hude depresivne epizode

Priporočeni začetni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzivajo na začetni odmerek 75 mg/dan, lahko koristi zvišanje odmerka zdravila, do največ 375 mg/dan. Odmerke se lahko zvišuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih. Če je zaradi stopnje izraženosti simptomov klinično upravičeno, se lahko odmerke zvišuje tudi pogosteje, vendar presledki med odmerki ne smejo biti krajši od 4 dni

Zaradi tveganja pojava z odmerkom pogojenih neželenih učinkov se sme

odmerke zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najnižji še učinkoviti odmerek.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, običajno več mesecev ali dlje. Učinke zdravljenja je treba redno ponovno oceniti za vsakega bolnika posebej. Dolgoročnejše zdravljenje je lahko primerno tudi za preprečevanje ponovitev hude depresivne epizode. Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitev hude depresivne epizode je v večini primerov enak odmerku, ki se uporablja za zdravljenje že prisotne epizode.

Z jemanjem antidepresivnih zdravil je treba nadaljevati še najmanj šest mesecev po remisiji.

Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni začetni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki se na 75 mg odmerek ne odzovejo ustrezno, se le-ta lahko zviša do največ 225 mg na dan. Odmerke je treba zviševati v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

Zaradi tveganja pojava z odmerkom pogojenih neželenih učinkov se sme odmerke zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najnižji še učinkoviti odmerek.

Bolnik mora prejemati zdravilo dovolj dolgo, običajno več mesecev ali dlje. Učinke zdravljenja je treba redno ponovno oceniti za vsakega bolnika posebej.

Socialna anksiozna motnja

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

Pri posameznih bolnikih, ki se na 75 mg odmerek ne odzovejo ustrezno, je priporočljivo razmisliti o zvišanju odmerka do največ 225 mg na dan. Odmerke se lahko zvišuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

Zaradi tveganja pojava z odmerkom pogojenih neželenih učinkov se sme odmerke zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najnižji še učinkoviti odmerek.

Bolnik mora prejemati zdravilo dovolj dolgo, običajno več mesecev ali dlje. Učinke zdravljenja je treba redno ponovno oceniti za vsakega bolnika posebej.

Panične motnje

Priporočeno je, da se v prvih sedmih dneh začne z odmerkom 37,5 mg venlafaksina s podaljšanim sproščanjem na dan. Nato je treba odmerek zvišati na 75 mg na dan. Bolnikom, ki se ne odzivajo na začetni odmerek 75 mg na dan,

lahko koristijo večji odmerki zdravila, do največ 225 mg na dan. Odmerke je treba zviševati v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

Zaradi tveganja pojava z odmerkom pogojenih neželenih učinkov se sme odmerke zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najnižji še učinkoviti odmerek.

Bolnik mora prejemati zdravilo dovolj dolgo, običajno več mesecev ali dlje. Učinke zdravljenja je treba redno ponovno oceniti za vsakega bolnika posebej.

Uporaba pri starejših bolnikih

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 učinkovit odmerek in bolnike skrbno spremljati, kadar je treba odmerek zvišati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Uporaba venlafaksina pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

V nadzorovanih kliničnih študijah pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo učinkovitost ni bila dokazana, tako da raziskave ne podpirajo uporabe venlafaksina pri tej skupini bolnikov (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 okvaro jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja jeter je treba v splošnem razmisliti o 50-odstotnem zmanjšanju odmerka. Ker pa se očistek pri posameznih bolnikih razlikuje, bo morda treba odmerek vseeno določiti za vsakega bolnika posebej.

Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter je malo. Priporočena je previdnost in razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka za več kot 50 %. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebno pretehtati koristi zdravljenja glede na tveganje.

Bolniki z okvaro ledvic

Čeprav pri bolnikih s stopnjo glomerularne filtracije (GFR) od 30 do 70 ml/min (od 0,5 ml/s do 1,17 ml/s) odmerka ni treba prilagajati, je pri tej skupini bolnikov potrebna previdnost. Bolnikom, ki potrebujejo hemodializo ter bolnikom s hudo okvaro delovanja ledvic (GFR < 30 ml/min (0,6 ml/s)) je treba odmerek zmanjšati za 50 %. Ker pa se očistek pri posameznih bolnikih razlikuje, bo morda treba odmerek določiti za vsakega bolnika posebej.

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi jemanja venlafaksina

Hitri prekinitvi jemanja zdravila se je potrebno izogniti. V primeru prekinitve zdravljenja z venlafaksinom je treba odmerek zniževati postopno in sicer v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da bi zmanjšali tveganje simptomov odtegnitve (glejte poglavji 4.4 in poglavje 4.8). Če se zaradi zmanjševanja odmerka ali prekinitve zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, velja premisliti o ponovni uporabi predhodno predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, a bolj postopno.

Za peroralno uporabo.

Kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je priporočeno jemati s hrano, po možnosti vsak dan ob istem času. Vsako kapsulo je potrebno pogoltniti celo, s tekočino. Kapsule se ne sme odpirati, drobiti, žvečiti ali raztopiti v vodi.

Bolniki, ki se zdravijo z venlafaksinom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v najbližjem ustreznem dnevnom odmerku. Tako lahko na primer bolnik, ki jemlje tablete venlafaksina s takojšnjim sproščanjem v odmerku 37,5 mg dvakrat na dan, preide na kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v odmerku 75 mg enkrat na dan. Morda bo pri posameznem bolniku potrebno individualno prilagajanje odmerka.

Kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem vsebujejo sferoide, ki zdravilno učinkovino počasi sproščajo v prebavila. Netopni del teh sferoidov se izloči in ga lahko zaznamo v blatu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zaradi tveganja pojava serotoninskega sindroma s simptomi kot so agitacija, tremor in hipertermija, je kontraindicirana sočasna uporaba venlafaksina in ireverzibilnih zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralci MAO). Zdravljenja z venlafaksinom se ne sme uvesti še najmanj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO.

Zdravljenje z venlafaksinom je potrebno prekiniti najmanj 7 dni pred pričetkom zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse 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 katerem se predpisuje venlafaksin. Poleg tega pa 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 s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Meta analiza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Efixiva se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno sprejme odločitev za zdravljenje, je potrebno bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega ni podatkov o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede na rast, odraščanje, kognitivni in vedenjski razvoj.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih, se lahko tudi pri zdravljenju z venlafaksinom pojavi potencialno življenjsko nevarni serotoninski sindrom ali nevroleptičnemu malignemu sindromu (NMS) podobne reakcije, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI - selektivnimi

zaviralci privzema serotonina, SNRI - zaviralci privzema serotonina-noradrenalina in triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina kot so inhibitorji MAO, 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, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko). Serotoninski sindrom je v svoji najhujši obliki lahko podoben NMS, ki vključuje povišano telesno temperaturo, 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 prekurzorjev serotonina (kot so nadomestki triptofana) ni priporočljiva.

Ozkokotni glavkom

Zaradi zdravljenja z venlafaksinom se lahko pojavi midriaza. Priporočljivo je, da se bolnike s povečanim intraokularnim tlakom ali tveganjem za ozkokotni glavkom (glavkom z zaprtim zakotjem) skrbno nadzoruje.

Krvni tlak

Pri zdravljenju z venlafaksinom so pogosto poročali o od odmerka odvisnem zvišanju krvnega tlaka. Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o nekaj primerih močno zvišanega krvnega tlaka, ki je zahtevalo takojšnje zdravljenje. Pri vseh bolnikih je treba skrbno preverjati prisotnost visokega krvnega tlaka, obstoječo hipertenzijo pa pred uvedbo zdravljenja ustrezno zdraviti in nadzorovati. Po začetku zdravljenja ter po zvišanju odmerkov je treba periodično preverjati krvni tlak. 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 visokimi odmerki, se lahko pojavi zvišanje srčne frekvenca. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi zvišanja srčne frekvenca lahko poslabša osnovna bolezen, je treba zdravilo uporabljati previdno.

Bolezni srca in tveganje za pojav aritmije

Pri bolnikih z nedavnim srčnim infarkt ali z nestabilno boleznijo srca, uporabe venlafaksina niso ovrednotili. Zato ga je pri teh bolnikih treba uporabljati previdno.

Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o srčnih aritmijah s smrtnim izidom, zlasti pri prevelikem odmerjanju. Pri bolnikih z visokim tveganjem za hude srčne aritmije je treba pred uvedbo zdravljenja z venlafaksinom pretehtati koristi zdravljenja glede na tveganje.

Konvulzije

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

Hiponatriemija

Pri zdravljenju z venlafaksinom se lahko pojavi hiponatriemija in/ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH, *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*). O tem so najpogosteje poročali pri hipovolemičnih ali dehidriranih bolnikih. Večje tveganje obstaja pri starostnikih, 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. Pri bolnikih, ki jemljejo venlafaksin, se lahko poveča tveganje za pojav krvavitve iz kože in sluznic, vključno s krvavitvami v prebavilih. Kot druge zaviralce privzema serotonina, je tudi venlafaksin pri bolnikih, nagnjenih h krvavitvam iz kože in sluznic, vključno z bolniki, ki se zdravijo z antikoagulantami in zaviralci trombocitov, treba uporabljati previdno.

Holesterol v serumu

V s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah so pri 5,3 % bolnikov, ki so prejeli venlafaksin in 0,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo in so se zdravili vsaj 3 mesece, poročali o klinično pomembnem zvišanju holesterola v serumu. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba nadzirati 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. Sočasna uporaba venlafaksina in sredstev za hujšanje ni priporočljiva. Venlafaksin ni indiciran za hujšanje, niti samostojno niti v kombinaciji z drugimi zdravili.

Manija/hipomanija

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

Agresivnost

Pri majhnem številu bolnikov, ki se zdravijo z antidepressivi, vključno z venlafaksinom, se lahko pojavi agresivnost. O njej so poročali pri uvedbi zdravljenja, spremembah odmerka in prekinitvi zdravljenja.

Kot druge antidepressive je treba tudi venlafaksin pri bolnikih z agresivnostjo v anamnezi uporabljati previdno.

Prekinitev zdravljenja

Pri prekinitvi zdravljenja so odtegnitveni učinki pogosti, še posebej, če je prekinitev 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 učinke je lahko odvisno od mnogih dejavnikov, na primer trajanja zdravljenja, odmerka zdravila in od 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 in glavobol. Večinoma so ti simptomi blagi do zmerni; pri nekaterih bolnikih pa so lahko močno izraženi. Navadno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, zelo redko so poročali o takih simptomih pri bolnikih, ki so odmerek izpustili nenamerno. Običajno ti simptomi izzvenijo sami v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dalj časa (2-3 mesece ali dlje). V primeru prekinitve zdravljenja je zato priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov, ki naj glede na bolnikove potrebe traja več tednov ali mesecev (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba venlafaksina je bila povezana z razvojem akatazije, ki se kaže v subjektivno neprijetnem ali nelagodnem nemiru ter potrebi po pogostem premikanju, ki jo spremlja nezmožnost sedenja ali stanja na mestu. To se najpogosteje pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike, ki razvijejo te simptome, je zvišanje odmerka lahko škodljivo.

Suha usta

O pojavu suhih ust so poročali pri 10 % bolnikov, zdravljenih z venlafaksinom. To lahko poveča nevarnost kariesa, zato je treba bolnike opozoriti na pomen higiene zob.

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.

Pomožna snov 4 R rdeča (E124), ki je prisotna v ovojnici kapsule, lahko povzroča alergijske reakcije.

Kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze-galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO)

Ireverzibilni, neselektivni zaviralci MAO

Venlafaksina se ne sme uporabljati 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 7 dni pred začetkom zdravljenja z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Reverzibilen, selektiven zaviralec MAO-A (moklobemid)

Kombinacija venlafaksina ter reverzibilnih selektivnih zaviralcev MAO, kot je moklobemid, zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma ni priporočljiva. 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 7 dni pred začetkom zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je šibak reverzibilen in neselektiven zaviralec MAO in se ne sme dajati bolnikom, ki prejemajo venlafaksin (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so nedavno prenehali jemati zaviralce MAO in začeli zdravljenje z venlafaksinom, ali pri tistih, ki so nedavno prekinili zdravljenje z venlafaksinom in začeli zdravljenje 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

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih, se lahko tudi pri zdravljenju z venlafaksinom pojavi potencialno življenjsko nevarni serotoninski sindrom, še posebej pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki lahko vplivajo na serotoninergični neurotransmiterski sistem (vključno s triptani, selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors), zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI, serotonin noradrenalin reuptake inhibitors), litijem, sibutraminom, tramadolom in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci MAO) ali

prekurzorji serotonina (kot so nadomestki triptofana).

Če je sočasno zdravljenje z venlafaksinom in SSRI, SNRI ali agonisti serotoninskih receptorjev (triptan) klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvodnim obdobjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov. Sočasna uporaba venlafaksina in prekursorjev serotonina (kot so 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, ni bilo sistematično ovrednoteno. Zato je pri sočasni uporabi venlafaksina z drugimi učinkovinami, ki delujejo na osrednje živčevje, priporočljiva previdnost.

Etanol

Izkazalo se je, da venlafaksin ne povečuje motenj duševnih in motoričnih funkcij, ki jih povzroča etanol. Vendar je treba, tako kot pri vseh učinkovinah, ki delujejo na osrednje živčevje, bolnikom svetovati, naj se izogibajo uživanju alkoholnih pijač.

Delovanje drugih zdravil na venlafaksin

Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)

V farmakokinetični raziskavi s ketokonazolom pri osebah, ki imajo veliko aktivnost izoencima CYP2D6 (EM, *extensive metabolizers*) in osebah z nizko aktivnostjo izoencima CYP2D6 (PM, *poor metabolizers*), je uporaba ketokonazola povzročila povečanje AUC venlafaksina (70 % pri osebah z nizko aktivnostjo CYP2D6 oziroma 21 % pri osebah z visoko aktivnostjo CYP2D6) in O-demetilvenlafaksina (33 % pri osebah z nizko aktivnostjo CYP2D6 oziroma 23 % pri osebah z visoko aktivnostjo CYP2D6). Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (kakršni so npr. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nefinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin) in venlafaksina se lahko povišajo vrednosti venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralcem CYP3A4 in venlafaksinom, je zato priporočljiva previdnost.

Delovanje venlafaksina na druga zdravila

Litij

Pri sočasni uporabi 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 O-demetilvenlafaksina. 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 uporabi venlafaksina v odmerku 75 mg do 150 mg na dan. Imipramin ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Klinični pomen te interakcije ni znan. Pri sočasni uporabi 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 povišanje 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 sočasni uporabi venlafaksina in metoprolola v raziskavi farmakokinetičnih interakcij za obe zdravili pri zdravih prostovoljcih, so se plazemske koncentracije metoprolola povišale za približno 30-40 % brez sprememb plazemskih koncentracij njegovega aktivnega presnovka α -hidroksimetoprolola. Klinični pomen te ugotovitve pri hipertenzivnih bolnikih ni znan. Metoprolol ni spremenil farmakokinetičnega profila venlafaksina ali njegovega aktivnega presnovka O-demetilvenlafaksina. Pri sočasi uporabi venlafaksina in metoprolola je potrebna previdnost.

Indinavir

Farmakokinetična raziskava z indinavirjem je pokazala 28-odstotno zmanjšanje vrednosti AUC in 36-odstotno znižanje C_{max} indinavirja. Slednji ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Klinični pomen te interakcije ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi venlafaksina pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Venlafaksin se sme med nosečnostjo uporabljati le, če pričakovana korist odtehta kakršnokoli možno

tveganje.

Kot pri drugih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI/SNRI), se lahko tudi pri novorojenčkih pojavijo odtegnitveni simptomi, če je ženska uporabljala venlafaksin do poroda ali do nekoliko pred porodom. Pri nekaterih novorojenčkih, ki so bili pozno v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni venlafaksinu, so se pojavili zapleti, ki so zahtevali hranjenje po sondi, dihalno podporo ali podaljšano zdravljenje v bolnišnici. Tovrstni zapleti se lahko pojavijo neposredno po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za nastanek persistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih. Čeprav v študijah niso preučevali povezave med persistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih in zdravljenjem s SNRI, tega potencialnega učinka, ob upoštevanju sorodnega mehanizma delovanja (zaviranje ponovnega privzema serotonina), pri jemanju venlafaksina ne moremo izključiti.

Če mati uporablja SSRI/SNRI v pozni nosečnosti, se lahko pri novorojenčku opazi naslednje simptome: razdražljivost, tremor, hipotonija, vztrajen jok in težave pri sesanju ali nespečnost.

Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali učinkov izpostavljenosti venlafaksinu. Pri večini primerov so te zaplete opazili takoj ali v 24 urah po porodu.

Dojenje

Venlafaksin in njegov aktivni presnovek O-demetilvenlafaksin se izločata v materino mleko. Po prihodu zdravila na tržišče 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. Potrebno je pretehtati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Efexiva za mater in na podlagi tega sprejeti odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja in nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Efexiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vsako psihoaktivno zdravilo lahko zmanjša sposobnost presoje, razmišljanja in motoričnih veščin. Zato je treba vse bolnike opozoriti, da venlafaksin lahko vpliva na njihove sposobnosti vožnje in upravljanja z nevarnimi stroji.

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti so navedeni v spodnji preglednici.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno	Redko	Neznano
Kri in limfni obtok			ekhimoze, krvavitve v prebavilih		krvavitve iz sluznic, podaljšan čas krvavitve, trombocitopenija, krvne diskrazije (vključno z agranulocitozo, aplastično anemijo, nevtropenijo in pancitopenijo)
Presnova in prehrana		povečanje vrednosti holesterola v serumu, hujšanje	povečanje telesne mase		nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter, hiponatriemija, hepatitis, sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH), povišane vrednosti prolaktina

Živčevje	suha usta (10,0 %), glavobol (30,3 %)*	nenormalne sanje, zmanjšan libido, omotica, povečan mišični tonus (hipertonija), nespečnost, živčnost, parestezija, sedacija, tremor, zmedenost, depersonalizacija	apatija, halucinacije, mioklonus, agitacija, oslABLJena koordinacija in ravnotežje	akatzija/ psiho-motorični nemir, konvulzije, manična reakcija	nevroleptični maligni sindrom (NMS), serotoninergični sindrom, delirij, ekstrapiramidne reakcije (vključno z distonijo in diskinezijo), tardivna diskinezija, samomorilne misli in samomorilno vedenje**, vrtoglavica, nasilno vedenje***
Čutila		motnje akomodacije, midriaza, motnje vida	motnje okušanja, tinitus		glavkom z zaprtim zakotjem
Srce in ožilje		hipertenzija, vazodilatacija (večinoma navali vročine/ pordelost), palpitacije	ortostatska hipotenzija, sinkopa, tahikardija		hipotenzija, podaljšanje intervala Q-T, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (vključno s <i>torsade de pointes</i>)
Dihala		zehanje			pljučna eozinofilija
Prebavila	navzeja (20,0 %)	zmanjšanje apetita (anoreksija), zaprtost, bruhanje	bruksizem, driska		pankreatitis
Koža	znojenje (vključno z napadi nočnega znojenja) 12,2 %		izpuščaj, alopecija		multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov

					sindrom, srbenje, urtikarija
Mišično- skeletni sistem					rabdomioliza
Urogenitalni trakt		motnje ejakulacije oz. orgazma (moški), anorgazmija, erektalna disfunkcija (impotenca), motnje uriniranja (bolnik večinoma ne more začeti urinirati), menstrualne nepravilnosti, povezane z močnejšimi krvavitvami ali močnejšimi nerednimi krvavitvami (npr. menoragija, metroragija), polakisurija	motnje orgazma (ženske), zastajanje urina	Urinska inkontinenc a	
Telo kot celota		astenija (utrujenost), mrzlica	fotosenzitivne reakcije		anafilaksija

*V združenih kliničnih raziskavah je bila pojavnost glavobola pri venlafaksinu 30,3 %, pri placebu pa 31,3 %.

** Med zdravljenjem z venlafaksinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih samomorilne miselnosti in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

***Glejte poglavje 4.4.

Ukinitev venlafaksina (še posebej nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. 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 in sindrom gripe. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni in izzvenijo sami; pri nekaterih bolnikih pa so lahko močno izraženi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje z venlafaksinom ni več potrebno, je priporočljivo postopno ukinjanje zdravila s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih (starih 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, povišanju krvnega tlaka in povišanju vrednosti 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.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V postmarketinških raziskavah so poročali o prevelikih odmerkih venlafaksina predvsem v kombinaciji z alkoholom in/ali drugimi zdravili. V primeru prevelikega odmerjanja so najpogosteje poročali o pojavu tahikardije, spremembah stopnje zavesti (od somnolence do kome), midriaze, konvulzij in bruhanja. Druga poročila vključujejo tudi elektrokardiografske spremembe (npr. podaljšanje intervala Q-T, kračni blok, podaljšanje QRS), ventrikularno tahikardijo, bradikardijo, hipotenzijo, vrtoglavico in smrtne izide.

Objavljena poročila retrospektivnih raziskav kažejo, da je preveliko odmerjanje venlafaksina lahko povezano z večjim tveganjem za smrtne izide v primerjavi z antidepresivi iz skupine SSRI, vendar pa z manjšim od tistega pri tricikličnih antidepresivih. Epidemiološke raziskave so pokazale, da so z venlafaksinom zdravljeni bolniki bolj obremenjeni z dejavniki tveganja za samomor kot bolniki, ki se zdravijo s SSRI. Ni jasno, v kakšni meri je večje tveganje za smrtne izide posledica toksičnosti prevelikih odmerkov venlafaksina in v kakšni meri posledica nekaterih značilnosti z venlafaksinom zdravljenih bolnikov. Da bi se tveganje za preveliko odmerjanje zmanjšalo, je treba bolniku v skladu z dobro klinično prakso predpisati najmanjšo količino zdravila.

Priporočeno zdravljenje

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 zdravilne učinkovine se lahko zmanjša tudi z uporabo aktivnega oglja. Korist forsirane diureze, dialize, hemoperfuzije in izmenjalne transfuzije je malo verjetna. Specifični antidoti za venlafaksin niso poznani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antidepresivi.
ATC oznaka: N06AX16

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

Venlafaksin v podganjih možganih *in vitro* praktično nima afinitete za muskarinske, holinergične, H1-histaminske ali α 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 monoaminooksidaz (MAO).

In vitro raziskave so pokazale, da venlafaksin praktično nima afinitete za receptorje, občutljive za opiate ali benzodiazepine.

Hude depresivne epizode

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

V dolgoročnejši raziskavi, izvedeni pri ambulantno zdravljenih, odraslih

bolnikih, 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 nadaljevanje istega odmerka venlafaksina s podaljšanim sproščanjem ali na placebo, in jih nato 26 tednov opazovali, da bi ugotovili, ali se bo bolezen ponovila.

V drugi dolgoročnejši raziskavi so dokazali učinkovitost venlafaksina za preprečevanje ponovitev depresivnih epizod v 12-mesečni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi, izvedeni pri ambulantno zdravljenih, odraslih bolnikih s ponovljenimi hudimi depresivnimi epizodami, ki so se med zadnjo depresivno epizodo odzvali na zdravljenje z venlafaksinom (100 do 200 mg/dan, razdeljenih v dva ločena odmerka).

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/dan), v eni 6-mesečni, s placebom nadzorovani raziskavi s stalnimi odmerki (od 75 do 225 mg/dan) in v eni 6-mesečni, s placebom nadzorovani raziskavi s prilagodljivim odmerjanjem (37,5, 75 in 150 mg/dan).

Čeprav je bil tudi odmerek 37,5 mg/dan učinkovitejši od placeba, pa ta odmerek ni bil tako učinkovit kot višji 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 kontroliranih 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 prejeli odmerke v razponu od 75 do 225 mg/dan. Večja učinkovitost odmerkov v skupini, ki je prejela od 150 do 225 mg/dan v primerjavi s skupino, ki je prejela 75 mg/dan, v 6-mesečni raziskavi ni bila dokazana.

Panična motnja

Učinkovitost venlafaksina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem 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 v raziskavah panične motnje je bil 37,5 mg/dan 7 dni. Nato so bolniki prejeli stalne odmerke po 75 ali 150 mg/dan v prvi raziskavi in 75 ali 225 mg/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 preprečevanja ponovitev, ki je bila izvedena pri ambulantno zdravljenih, odraslih bolnikih, ki so se odzvali na odprto zdravljenje. Bolniki so še naprej prejeli enak odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem, kot so ga prejeli na koncu odprte faze (75, 150 ali 225 mg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Venlafaksin se obsežno presnavlja, predvsem v aktivni presnovek O-demetilvenlafaksin (ODV). Povprečni razpolovni čas (povprečje \pm SD) venlafaksina v plazmi je 5 ± 2 uri, povprečni razpolovni čas ODV v plazmi pa 11 ± 2 uri. Koncentraciji venlafaksina in ODV v stanju dinamičnega ravnovesja sta doseženi v 3 dneh po začetku zdravljenja s ponavljajočimi peroralnimi odmerki. V razponu odmerkov od 75 mg do 450 mg/dan je kinetika venlafaksina in ODV linearna.

Absorpcija

Po posameznih peroralnih odmerkih venlafaksina s takojšnjim sproščanjem se absorbira vsaj 92 % venlafaksina. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske presnove 40 % do 45 %. Po zaužitju venlafaksina s takojšnjim sproščanjem se najvišja plazemska koncentracija venlafaksina doseže v 2 urah, najvišja plazemska koncentracija ODV pa v 3 urah. Po zaužitju kapsul venlafaksina s podaljšanim sproščanjem se najvišja plazemska koncentracija venlafaksina doseže v 5,5 ure in ODV 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

Venlafaksin in ODV se v terapevtskih koncentracijah minimalno vežeta na človeške plazemske beljakovine (27 % oziroma 30 %). Volumen porazdelitve venlafaksina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski uporabi je $4,4\pm 1,6$ l/kg.

Presnova

Venlafaksin se obsežno presnavlja v jetrih. Raziskave *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se venlafaksin presnavlja v svoj glavni aktivni presnovek ODV s pomočjo izoencima CYP2D6. Raziskave *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se venlafaksin s pomočjo izoencima CYP3A4 presnavlja v manj pomemben in manj aktiven presnovek, N-demetilvenlafaksin. Raziskave *in vitro* in *in vivo* kažejo, da je venlafaksin šibek inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9 ali CYP3A4.

Izločanje

Venlafaksin in njegovi presnovki se primarno izločajo preko ledvic. V 48 urah se z urinom 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 ne vplivata pomembno na farmakokinetiko venlafaksina in ODV.

Osebe z obsežno/upočasnjeno presnovo preko CYP2D6

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

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter, klasificirano po Child-Pughovi lestvici A (bolniki z blago okvaro jeter) in B (bolniki z zmerno okvaro jeter), sta bila v primerjavi z zdravimi preiskovanci razpolovna časa venlafaksina in ODV podaljšana. Peroralni očistek tako venlafaksina kot ODV je bil zmanjšan. Opazili so veliko stopnjo variabilnosti med preiskovanci. Podatkov pri bolnikih s hudimi okvarami jeter je malo (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih na dializi se je v primerjavi z zdravimi preiskovanci razpolovni čas odstranjevanja venlafaksina iz telesa 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 okvarami ledvic in pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave venlafaksina na podganah in miših niso pokazale nobenih znakov kancerogeneze. Prav tako venlafaksin ni bil mutagen v velikem številu testov *in vitro* in *in vivo*.

V raziskavah toksičnosti za razmnoževanje na živalih so pri podganah ugotovili zmanjšano maso mladičev, povečanje števila mrtvorojenih mladičev in pogostnejšo smrt mladičev v prvih 5 dneh dojenja. Vzrok teh smrti je neznan. Ti učinki so se pojavljali pri odmerku 30 mg/kg/dan, ki je bil štirikrat večji od dnevnega odmerka venlafaksina za ljudi, ki je 375 mg (preračunan na mg/kg). Odmerek brez učinka za te ugotovitve 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

Vsebina kapsule:

sladkorne kroglice (vsebujejo saharozo in koruzni škrob),
etilceluloza (E462),
hidroksipropilceluloza,
hipromeloza(E464),
smukec (E553b),
dibutylsebakat,
oleinska kislina,
brezvodni koloidni silicijev dioksid.

Ovojnica kapsule:

želatina,
natrijev lavrilsulfat,
rdeče 4R (E124),
kinolinsko rumeno (E104),
titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih (PVC/aluminij) z 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 in 100 kapsulami in v HDPE vsebniku s HDPE navojno zaporko in vrečico s sušilnim sredstvom iz silikagela s 50 in 100 kapsulami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-235/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14. 7. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 7. 2012