

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Venlafaksin Actavis 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Venlafaksin Actavis 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Venlafaksin Actavis 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Za jakost 37,5 mg:]

Ena kapsula vsebuje venlafaksinijev klorid v količini, ki ustreza 37,5 mg venlafaksina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

saharoza največ 46,35 mg
rdeče 4R (E124) 0,0267 mg

[Za jakost 75 mg:]

Ena kapsula vsebuje venlafaksinijev klorid v količini, ki ustreza 75 mg venlafaksina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

saharoza največ 92,69 mg
sončno rumeno FCF (E110) 0,0006 mg

[Za jakost 150 mg:]

Ena kapsula vsebuje venlafaksinijev klorid v količini, ki ustreza 150 mg venlafaksina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

saharoza največ 185,38 mg
sončno rumeno FCF (E110) 0,0183 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula s podaljšanim sproščanjem.

Venlafaksin Actavis 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

Bela ali skoraj bela zrnca v kapsuli velikosti "3" z oranžnim pokrovčkom in prosojnim telesom.

Venlafaksin Actavis 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

Bela ali skoraj bela zrnca v kapsuli velikosti "1" z rumenim pokrovčkom in prosojnim telesom.

Venlafaksin Actavis 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

Bela ali skoraj bela zrnca v kapsuli velikosti "0" z rumenorjavim pokrovčkom in prosojnim telesom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje epizod velike depresije
- Preprečevanje ponovitev epizod velike depresije

- Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje
- Zdravljenje socialne anksiozne motnje
- Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Epizode velike depresije

Priporočeni začetni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg/dan, lahko koristijo povečanja do največjega odmerka 375 mg/dan. Odmerek lahko povečujete v presledkih 2 tedna ali več. Če je zaradi izrazitosti simptomov klinično potrebno, se lahko odmerke povečuje tudi v krajših presledkih, vendar ne krajših kot 4 dni.

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov smete odmerek povečati šele po klinični oceni (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najmanjši učinkoviti odmerek.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, običajno več mesecev ali še dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno ocenjevati za vsakega bolnika posebej. Dolgotrajno zdravljenje je lahko primerno tudi za preprečevanje recidivov epizod velike depresije. Priporočeni odmerek za preprečevanje recidivov epizod velike depresije je večinoma enak tistemu, ki ga bolnik dobiva med trenutno epizodo.

Antidepresivna zdravila je treba uporabljati vsaj še 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/dan, lahko koristijo povečanja do največjega odmerka 225 mg/dan. Odmerek lahko povečujete v presledkih 2 tedna ali več.

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov smete odmerek povečati šele po klinični oceni (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najmanjši učinkoviti odmerek.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, običajno več mesecev ali še dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno ocenjevati za vsakega bolnika posebej.

Socialna anksiozna motnja

Priporočeni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Ni dokazov, da bi večji odmerki prinašali dodatno korist.

Pri posameznih bolnikih, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg/dan, pride v poštev povečanje do največjega odmerka 225 mg/dan. Odmerek lahko povečujete v presledkih 2 tedna ali več.

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov smete odmerek povečati šele po klinični oceni (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najmanjši učinkoviti odmerek.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, običajno več mesecev ali še dlje. Zdravljenje je treba redno znova ocenjevati na individualni podlagi.

Panična motnja

Priporočljivo je, da se odmerek 37,5 mg venlafaksina s podaljšanim sproščanjem na dan uporablja 7 dni. Potem je treba odmerek povečati na 75 mg/dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na odmerek 75 mg/dan, lahko koristi povečanje vse do največjega odmerka 225 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati v presledkih 2 tedna ali več.

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov smete odmerek povečati šele po klinični oceni (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je treba najmanjši učinkoviti odmerek.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, po navadi več mesecev ali še dalj. Zdravljenje je treba redno ponovno ocenjevati za vsakega bolnika posebej.

Uporaba pri starejših bolnikih

Posebne prilagoditve odmerka venlafaksina samo na podlagi bolnikove starosti niso potrebne. Vendar je pri zdravljenju starejših potrebna previdnost (npr. zaradi možnosti okvare ledvic, morebitnih sprememb v občutljivosti in afinitete za nevrottransmitterje, ki se pojavijo s staranjem). Vedno je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek. Če je potrebno povečanje odmerka, je treba bolnike treba skrbno spremljati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti

Venlafaksina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Kontrolirane klinične študije pri otrocih in mladostnikih z veliko depresivno motnjo niso potrdile učinkovitosti in ne podpirajo uporabe venlafaksina pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Varnost in učinkovitost venlafaksina za druge indikacije pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti nista ugotovljeni.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je na splošno treba razmisliti o 50 % zmanjšanju odmerka. Vendar je zaradi interindividualne variabilnosti očistka lahko zaželena individualizacija odmerjanja.

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter je malo. Potrebna je previdnost in razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka za več kot 50 %. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter je treba možne koristi pretehtati glede na tveganja.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije med 30 in 70 ml/min odmerjanja ni treba spremeniti, potrebna pa je previdnost. Bolnikom, ki potrebujejo hemodializo, in bolnikom s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min) je treba odmerek zmanjšati za 50 %. Zaradi interindividualne variabilnosti očistka pri teh bolnikih je lahko zaželena individualizacija odmerjanja.

Odtegnitveni simptomi po prenehanju uporabe venlafaksina

Nenadnemu prenehanju uporabe se je treba izogniti. Prenehanje zdravljenja z venlafaksinom je treba opraviti s postopnim zmanjševanjem odmerka v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da se zmanjša tveganje za odtegnitvene reakcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki jih bolnik ne prenese, pride v poštev ponovno jemanje pred tem uporabljanega odmerka. Potem lahko zdravnik odmerek zmanjšuje še naprej, vendar počasneje.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je priporočljivo jemati s hrano in vsak dan ob približno istem času. Kapsule je treba zaužiti cele in s tekočino; ne sme se jih deliti, drobiti, žvečiti ali raztopiti.

Bolniki, ki dobivajo tablete venlafaksina s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v najbližjem enakovrednem dnevnem odmerku. Tako lahko npr. bolniki, ki jemljejo tablete venlafaksina s takojšnjim sproščanjem 37,5 mg dvakrat na dan,

preidejo na kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem 75 mg enkrat na dan. Morda bodo potrebne individualne prilagoditve odmerka.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja serotoninškega sindroma s simptomi, kot so agitiranost, tremor in hipertermija.

Venlafaksina se ne sme uvesti še vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO.

Uporabo venlafaksina je treba prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s katerikoli ireverzibilnim zaviralcem 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 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 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. Metaanaliza 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.

Pediatrična populacija

Venlafaksina se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezano obnašanje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovavno vedenje in jeza) sta bila v kliničnih preskušanjih pogostejša pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, kot pri tistih, ki so jemali placebo. Če se zdravnik zaradi klinične potrebe kljub temu odloči za takšno zdravljenje, mora bolnika natančno nadzorovati glede samomorilnih simptomov. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni podatkov o dolgoročni varnosti, kar zadeva rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Serotoninski sindrom

Tako kot med zdravljenjem z drugimi serotoninergičnimi zdravili se lahko tudi med zdravljenjem z venlafaksinom pojavi serotoninski sindrom, ki je potencialno smrtno nevarno stanje. Še zlasti se lahko pojavi med sočasno uporabo drugih zdravil, ki lahko vplivajo na serotonergični nevrottransmiterski sistem (vključno s triptani, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina - SSRI, zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina – SNRI, litijem, sibutraminom, šentjanževko [*Hypericum perforatum*], fentaniolom in njegovimi analogi, tramadolom, dekstrametorfanom, tapentadolom, petidinom, metadonom in pentazocinom), z zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina, kot so zaviralci MAO npr. metilen modro, s prekursorji serotonina (kot so nadomestki triptofana), z antipsihotiki ali z drugimi antagonisti dopamina (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Med simptomi serotoninskega sindroma so lahko spremembe duševnega stanja (npr. agitiranost, halucinacije, koma), avtonomna nestabilnost (npr. tahikardija, labilen krvni tlak, hipertermija), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost) in/ali prebavni simptomi (npr. navzea, bruhanje, driska). Serotoninski sindrom je v hudi obliki lahko podoben NMS. Pojavijo se lahko zvišana telesna temperatura, mišična okorelost, nestabilnost avtonomnega živčnega sistema z možnimi hitrimi spremembami življenjskih funkcij in stanja zavesti.

Bolnike, pri katerih je sočasno zdravljenje z venlafaksinom in drugimi zdravili, ki vplivajo na serotoninski in/ali dopaminergični nevrottransmiterski sistem klinično upravičeno, je treba skrbno nadzorovati, še posebej ob uvedbi zdravljenja in ob povečanju odmerka.

Sočasna uporaba venlafaksina in prekursorjev serotonina (npr. prehranskih dopolnil s triptofanom) ni priporočljiva.

Glavkom z ozkim zakotjem

V povezavi z venlafaksinom se lahko pojavi midriaza. Priporočljivo je natančno spremljanje bolnikov s zvišanim intraokularnim tlakom in tistih, ki imajo tveganje za akutni glavkom z ozkim zakotjem (glavkom z zaprtim zakotjem).

Krvni tlak

Med uporabo venlafaksina so pogosto poročali o od odmerka odvisnem povišanju krvnega tlaka. V nekaterih primerih so med obdobjem trženja zdravila poročali o zelo zvišanem krvnem tlaku, ki je zahteval takojšnje zdravljenje. Vse bolnike je treba natančno presejalno pregledati glede visokega krvnega tlaka, obstoječa hipertenzija pa mora biti pred začetkom zdravljenja obvladana. Krvni tlak je treba po uvedbi zdravljenja in povečanjih odmerkov redno kontrolirati. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki bi jim porast krvnega tlaka lahko poslabšal osnovne bolezni, npr. pri bolnikih z oslabljenim delovanjem srca.

Srčna frekvenca

Pojavi se lahko povečanje srčne frekvenca, zlasti pri večjih odmerkih. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki bi jim porast srčne frekvenca lahko poslabšal osnovne bolezni.

Bolezni srca in tveganje za motnje srčnega ritma

Venlafaksin ni bil ovrednoten pri bolnikih z nedavno anamnezo miokardnega infarkta ali nestabilne bolezni srca. Zato ga je treba pri takšnih bolnikih uporabljati previdno.

V obdobju trženja so bile med uporabo venlafaksina, še zlasti v primeru prevelikega odmerjanja ali pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala/*torsade de pointes*, opisani primeri podaljšanja QT intervala, *torsade de pointes* (TDP), ventrikularne tahikardije in motnej srčnega ritma s smrtnim izidom. Pred predpisovanjem venlafaksina bolnikom z velikim tveganjem za resne motnje srčnega ritma ali podaljšanje QT intervala je treba oceniti razmerje med tveganji in koristmi.

Konvulzije

Med zdravljenjem z venlafaksinom se lahko pojavijo konvulzije. Kot vse antidepressive je treba tudi venlafaksin pri bolnikih z anamnezo konvulzij uvesti previdno in takšne bolnike skrbno spremljati. Pri bolnikih, ki se jim pojavijo konvulzije, je treba zdravljenje prenehati.

Hiponatriemija

Med uporabo venlafaksina se lahko pojavijo primeri hiponatriemije in/ali sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). To je bilo najpogosteje opisano pri hipovolemičnih ali dehidriranih bolnikih. Tveganje je lahko večje pri starejših bolnikih, bolnikih, ki jemljejo diuretike, in bolnikih, ki so hipovolemični iz kakšnega drugega vzroka.

Nenormalne krvavitve

Zdravila, ki zavirajo privzem serotonina, lahko poslabšajo delovanje trombocitov. Krvavitve povezane z uporabo SSRI in SNRI so segale od ekhimoz, hematomov, krvavitev iz nosu in petehij do krvavitev iz prebavil in življenjsko nevarnih krvavitev. Tveganje za krvavitve je lahko večje pri bolnikih, ki jemljejo venlafaksin. Tako kot druge zaviralce ponovnega privzema serotonina je treba tudi venlafaksin previdno uporabljati pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam, vključno z bolniki, ki dobivajo antikoagulanse ali zaviralce trombocitov.

Holesterol v serumu

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so klinično pomembno zvišanje holesterola v serumu zabeležili pri bolnikih, 5,3 % bolnikov na venlafaksinu in 0,0 % bolnikov na placebu, oboje so bolniki prejeli vsaj tri mesece. Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba razmisliti o spremljanju koncentracije holesterola v serumu.

Sočasna uporaba z zdravili za hujšanje

Varnost in učinkovitost zdravljenja z venlafaksinom v kombinaciji z zdravili za hujšanje (vključno s fenterminom) nista dokazani. Sočasna uporaba venlafaksina in zdravil za hujšanje ni priporočljiva. Venlafaksin ni indiciran za hujšanje niti sam niti skupaj z drugimi zdravili.

Manija/hipomanija

Majhnemu deležu bolnikov z disforičnimi motnjami, ki dobijo antidepressive, vključno z venlafaksinom, se lahko pojavi manija ali hipomanija. Tako kot druge antidepressive je treba tudi venlafaksin uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo ali družinsko anamnezo bipolarnih motenj.

Agresivnost

Pri majhnem številu bolnikov, zdravljenih z antidepressivi, vključno z venlafaksinom, se lahko pojavi agresivnost. O tem so poročali po uvedbi zdravljenja, spremembah odmerkov in prenehanju zdravljenja.

Enako kot druge antidepressive je treba tudi venlafaksin uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo agresivnosti.

Prenehanje zdravljenja

Po prenehanju zdravljenja so odtegnitveni simptomi pogosti, zlasti če je prenehanje nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki po prekinitvi zdravljenja (med postopnim zmanjševanju) pojavili pri približno 31 % bolnikov, ki so dobivali venlafaksin, in pri 17 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Tveganje za odtegnitvene simptome je odvisno od več dejavnikov, tudi od trajanja zdravljenja, odmerka zdravila in hitrosti zmanjševanja odmerka. Najpogosteje opisani učinki so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi.

Običajno se pojavijo prve dni po prenehanju zdravljenja, redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pomotoma izpustili odmerek. Na splošno ti simptomi minejo sami, običajno v 2 tednih, a pri nekaterih posameznikih so lahko tudi dolgotrajni (2 do 3 mesece ali več). Zato je pri prenehanju

zdravljenja odmerek venlafaksina priporočljivo zmanjševati v obdobju nekaj tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba venlafaksina je bila povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali moteč nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Suha usta

Suha usta navaja 10 % bolnikov, zdravljenih z venlafaksinom. To lahko poveča tveganje za karies in bolnike je treba opozoriti na pomen zobne higiene.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali z venlafaksinom spremeni uravnavanje glikemije. Odmerek insulina in/ali peroralnega antidiabetika bo morda potrebno 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.

[Za jakost 37,5 mg:]

Pomožna snov rdeče 4R (E124) v ovojnici kapsule lahko povzroči alergijske reakcije.

Ker kapsule vsebujejo saharozo, bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija laktoze ali pomanjkanje saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

[Za jakost 75 mg:]

Pomožna snov sončno rumeno FCF (E110) v ovojnici kapsule lahko povzroči alergijske reakcije.

Ker kapsule vsebujejo saharozo, bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija laktoze ali pomanjkanje saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

[Za jakost 150 mg:]

Pomožna snov sončno rumeno FCF (E110) v ovojnici kapsule lahko povzroči alergijske reakcije.

Ker kapsule vsebujejo saharozo, bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija laktoze ali pomanjkanje saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (MAO)

Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO

Venlafaksina se ne sme uporabljati v kombinaciji z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO. Venlafaksina se ne sme uvesti še vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO. Uporabo venlafaksina je treba prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s katerikoli ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Reverzibilen selektiven zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi tveganja za serotoninški sindrom venlafaksina ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z reverzibilnimi in selektivnimi zaviralci MAO, kakršen je moklobemid. Po zdravljenju z reverzibilnim zaviralcem MAO je lahko obdobje prekinitve pred uvedbo zdravljenja z venlafaksinom krajše od 14

dni. Uporabo venlafaksina je priporočljivo prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilen neselektiven zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je šibek reverzibilen neselektiven zaviralec MAO, zato ga bolniki, ki prejemajo venlafaksin, ne smejo dobiti (glejte poglavje 4.4).

Opisani so hudi neželeni učinki pri bolnikih, ki so pred kratkim nehali dobivati zaviralec MAO in so začeli zdravljenje s venlafaksinom, ali so pred kratkim nehali dobivati venlafaksin in jim je bil uveden zaviralec MAO. Med temi učinki so bili tremor, mioklonus, znojenje, navzea, bruhanje, zardevanje, omotica in hipertermija z značilnostmi, podobnimi malignemu nevroleptičnemu sindromu, konvulzije in smrt.

Serotoninski sindrom

Tako kot med zdravljenjem z drugimi serotoninergičnimi zdravili se lahko tudi med zdravljenjem z venlafaksinom pojavi potencialno življenjsko nevarni serotoninski sindrom. Pojavi se lahko zlasti med sočasno uporabo drugih zdravil, ki lahko vplivajo na serotoninergični neurotransmiterski sistem (vključno s triptani, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors* - SSRI), selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (*serotonin noradrenalin reuptake inhibitors* - SNRI), litijem, sibutramonom, šentjanževko [*Hypericum perforatum*]), fentanilom in njegovimi analogi, tramadolom, dekstrometorfanom, tapentadolom, petidinom, metadonom in pentazocinom, zdravil, ki prizadenejo 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 klinično potrebno sočasno zdravljenje z venlafaksinom in SSRI, SNRI ali agonistom receptorjev serotonina (triptan), je treba bolnika skrbno spremljati, zlasti med uvedbo zdravljenja in pri povečanih odmerkih. Venlafaksina ni priporočljivo uporabljati hkrati s prekursorji serotonina (npr. dodatki triptofana) (glejte poglavje 4.4).

Snovi z delovanjem na osrednje živčevje

Tveganje uporabe venlafaksina v kombinaciji z drugimi snovmi, ki delujejo na osrednje živčevje, ni sistematično ocenjeno. Zato je v primeru uporabe venlafaksina v kombinaciji s snovmi, ki delujejo na osrednje živčevje, potrebna previdnost.

Etanol

Ugotovljeno je, da venlafaksin ne povzroči dodatnega poslabšanja duševnih in motoričnih veščin, nastalega zaradi etanola. A enako kot pri drugih zdravilih z delovanjem na osrednje živčevje je treba bolnikom naročiti, naj ne pijejo alkoholnih pijač.

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Tveganje za podaljšanje intervala QTc in oziroma 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.

Vpliv drugih zdravil na venlafaksin

Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)

V študiji farmakokinetike 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 porast AUC venlafaksina (70 % pri osebah z nizko aktivnostjo CYP2D6, 21 % pri osebah z visoko aktivnostjo CYP2D6) in O-demetilvenlafaksina (33 % pri osebah z nizko aktivnostjo CYP2D6, 23 % pri osebah z visoko aktivnostjo CYP2D6). Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 (npr. atazanavirja, klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina) in venlafaksina lahko poveča koncentracijo venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Če bolnikovo zdravljenje vključuje zaviralec CYP3A4 in venlafaksin, je zato potrebna previdnost.

Vpliv venlafaksina na druga zdravila

Litij

Med sočasno uporabo 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 ne na farmakokinetiko venlafaksina ne O-demetilvenlafaksina. Ni znano, ali obstajajo farmakokinetična in/ali farmakodinamična medsebojna delovanja z drugimi benzodiazepini.

Imipramin

Venlafaksin ni vplival na farmakokinetiko imipramina in 2-OH-imipramina. Med uporabo od 75 do 150 mg venlafaksina na dan se je pojavilo od odmerka odvisno 2,5- do 4,5-kratno povečanje AUC 2-OH-desipramina. Imipramin ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Med sočasno uporabo venlafaksina in imipramina je potrebna previdnost.

Haloperidol

Farmakokinetična študija s haloperidolom je pokazala 42 % zmanjšanje celotnega peroralnega očistka, 70 % povečanje AUC, 88 % povečanje C_{max} in nobene spremembe razpolovnega časa haloperidola. To je treba upoštevati pri bolnikih, sočasno zdravljenih s haloperidolom in venlafaksinom. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan.

Risperidon

Venlafaksin je povečal AUC risperidona za 50 %, ni pa značilno spremenil farmakokinetičnega profila obeh aktivnih snovi (risperidon in 9-hidroksirisperidon). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan.

Metoprolol

V študiji farmakokinetičnega medsebojnega delovanja venlafaksina in metoprolola je njuna sočasna uporaba pri zdravih prostovoljcih povečala plazemsko koncentracijo metoprolola za približno 30 do 40 %, ni pa spremenila plazemske koncentracije njegovega aktivnega presnovka α -hidroksimetoprolola. Klinični pomen te ugotovitve pri hipertenzivnih bolnikih ni znan. Metoprolol ni spremenil farmakokinetičnega profila venlafaksina in njegovega aktivnega presnovka O-demetilvenlafaksina. Med sočasno uporabo venlafaksina in metoprolola je potrebna previdnost.

Indinavir

Farmakokinetična študija z indinavirjem je pokazala 28 % zmanjšanje AUC in 36 % zmanjšanje C_{max} indinavirja. Indinavir ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi venlafaksina pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Venlafaksin se sme pri nosečnicah uporabljati le, če pričakovane koristi odtehtajo možno tveganje.

Tako kot pri drugih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI/SNRI) se lahko pri novorojenčkih pojavijo prekinitveni simptomi, če je venlafaksin uporabljan vse do poroda ali do kratkega časa pred porodom. Nekaterim novorojenčkom, ki so bili pozno v tretjem trimesečju izpostavljeni venlafaksinu, so se pojavili zapleti, ki so zahtevali hranjenje po sondi, podporo dihanja ali dolgotrajno hospitalizacijo. Takšni zapleti se lahko pojavijo takoj po porodu.

Epidemiološki podatki so pokazali, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor) med nosečnostjo, še posebej med pozno nosečnostjo, poveča tveganje perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). Študij o povezanosti PPHN in zdravljenja s SNRI sicer ni bilo, toda glede na soroden mehanizem delovanja (zavrtje ponovnega privzema serotonina) tega možnega tveganja pri venlafaksinu ni mogoče izključiti.

Če mati pozno med nosečnostjo uporablja SSRI/SNRI, se lahko pri novorojenčkih pojavijo razdražljivost, tremor, hipotonija, nenehen jok in težave s sesanjem ali spanjem.

Ti simptomi so morda posledica serotoninergičnih učinkov ali pa gre za simptome izpostavljenosti. Večinoma 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. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Zato se je treba odločiti za nadaljevanje ali prekinitve dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitve zdravljenja z venlafaksinom, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z venlafaksinom za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vsa psihoaktivna zdravila lahko prizadenejo presojo, mišljenje in motorične veščine. Zato je treba vsakega bolnika, ki dobiva venlafaksin, opozoriti glede njegove sposobnosti vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah najpogosteje (> 1/10) opisani neželeni učinki so bili navzea, suha usta, glavobol in znojenje (vključno z nočnim znojenjem).

Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
-----------------	--------------	---------	---------	-------	---------

Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija, bolezni krvi (vključno z agranulocitozo, aplastično anemijo, nevtropenijo, pancitopenijo)
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema					sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH)
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje apetita			hiponatriemija
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, depersonalizacija, anorgazmija, zmanjšan libido, živčnost, nespečnost, nenormalne sanje	halucinacije, derealizacija, agitacija, motnje orgazma (pri ženskah), apatija, hipomanija, bruksizem	manija	samomorilne misli in samomorilno vedenje*, delirij, agresivnost**
Bolezni živčevja	omotica, glavobol***	somnolenca, tremor, parestezija, povečan mišični tonus (hipertonija)	akatizija / psihomotorični nemir, sinkopa, mioklonus, oslABLJENA koordinacija in ravnotežje, disgevizija	konvulzije	nevroleptični maligni sindrom (NMS), serotoninergični sindrom, ekstrapiramidne motnje, vključno z distonijo in diskinezijo, tardivna diskinezija
Očesne bolezni		motnje vida, vključno z zamegljenim vidom, midriaza, motnje akomodacije			glavkom z zaprtim zakotjem
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus			vrtočlavica

Srčne bolezni		palpitacije	tahikardija		ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (vključno s <i>torsade de pointes</i>)
Žilne bolezni		hipertenzija, vazodilatacija (večinoma pordevanje)	ortostatska hipotenzija		hipotenzija, krvavitve (krvavitve iz sluznic)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zehanje	dispneja		pljučna eozinofilija
Bolezni prebavil	navzea, suha usta	bruhanje, driska, zaprtje	krvavitve v prebavilih		pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis, nenormalni rezultati testov delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza (vključno z napadi znojenja ponoči)		angioedem, fotosenzitivnostna reakcija, ekhimoza, izpuščaj, alopecija		multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, srbenje, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					rabdomioliza
Bolezni sečil		disurija (večinoma oklevajoče uriniranje), polakisurija	zastajanje urina	urinska inkontinenca	
Motnje reprodukcije in dojk		motnje menstruacije, povezane z okrepljenimi krvavitvami ali nerednimi krvavitvami (npr. menoragija, metroragija), motnje ejakulacije, erektilna disfunkcija			

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost, mrzlica			
Preiskave		povečana koncentracija holesterola v krvi	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase		podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, podaljšan čas krvavitve, povišana koncentracija prolaktina v krvi

- * V kumulativnih podatkih kliničnih preskušanj je bila incidenca glavobola med uporabo venlafaksina 30,3 % in med uporabo placeba 31,3 %.
- ** Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z venlafaksinom so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).
- ** Glejte poglavje 4.4.

Prekinitev uporabe venlafaksina (zlasti nenadna prekinitev) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Najpogosteje opisani učinki so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, vrtoglavica, glavobol in gripozni sindrom. Na splošno so ti učinki blagi do zmerni in minejo sami, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje z venlafaksinom ni več potrebno, ga je zato priporočljivo opustiti polagoma, s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Na splošno so bile značilnosti neželenih učinkov venlafaksina v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, pri otrocih in mladostnikih (v starosti od 6 do 17 let) podobne kot pri odraslih. Tako kot pri odraslih so opazili zmanjšanje apetita, hujšanje, zvišan krvni tlak in zvišan holesterol v serumu (glejte poglavje 4.4).

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so kot neželen učinek opazili samomorilne misli. Bilo je tudi več poročil o sovražnosti in, zlasti pri hudi depresivni motnji, o samopoškodovanju.

Pri pediatričnih bolnikih so opazili zlasti naslednje neželene učinke: bolečine v trebuhu, agitiranost, dispepsijo, ekhimoze, epistakso in mialgijo.

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, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so o prevelikem odmerjanju venlafaksina poročali predvsem v kombinaciji z alkoholom in/ali drugimi zdravili. Med najpogosteje opisanimi učinki po prevelikem odmerjanju so tahikardija, spremembe zavesti (od zaspanosti o kome), midriaza, konvulzije in bruhanje. Med drugimi opisanimi učinki so elektrokardiografske spremembe (npr. podaljšanje intervala QT, kračni blok, podaljšanje QRS), ventrikularna tahikardija, bradikardija, hipotenzija, vrtoglavica in smrt.

Objavljene retrospektivne študije navajajo, da je lahko preveliko odmerjanje venlafaksina povezano z večjim tveganjem smrtnih izidov kot je ugotovljeno pri antidepresivih iz skupine SSRI, a z manjšim kot pri tricikličnih antidepresivih. Epidemiološke študije so pokazale, da je breme samomorilnega tveganja pri bolnikih, zdravljenih z venlafaksinom, večje kot pri bolnikih, ki dobivajo SSRI. Ni jasno, v kolikšni meri je mogoče ugotovitev o večjem tveganju za smrtni izid pripisati toksičnosti venlafaksina pri prevelikem odmerjanju in v kolikšni meri nekaterim značilnostim bolnikov, zdravljenih z venlafaksinom. Da bi zmanjšali tveganje prevelikega odmerjanja, je treba recept za venlafaksin vedno izdati za najmanjšo količino zdravila, skladno z dobrim vodenjem bolnika.

Priporočeno zdravljenje

Priporočljivi so splošni podporni in simptomatski ukrepi; kontrolirati je treba srčni ritem in vitalne znake. Če obstaja tveganje za aspiracijo, sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če je opravljeno kmalu po zaužitju, ali pri simptomatskih bolnikih. Tudi uporaba aktivnega oglja lahko zmanjša absorpcijo zdravilne učinkovine. Ni verjetno, da bi forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjalna transfuzija koristile. Specifični antidoti za venlafaksin niso znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06A X16.

Mehanizem delovanja

Mehanizem antidepresivnega delovanja venlafaksina pri človeku je verjetno povezan z njegovim stopnjevanjem nevrottransmitterske aktivnosti v osrednjem živčevju. Predklinične študije so pokazale, da venlafaksin in njegov glavni presnovek O-demetilvenlafaksin (ODV) zavirata ponovni privzem serotonina in noradrenalina. Venlafaksin tudi šibko zavira privzem dopamina. Venlafaksin in njegov aktivni presnovek zmanjšata β -adrenergično odzivnost po akutni (enkratni odmerek) in kronični uporabi. Venlafaksin in ODV sta si zelo podobna, kar zadeva njuno celotno delovanje na ponovni privzem nevrottransmitterja in vezavo na receptorje.

Venlafaksin *in vitro* nima skoraj nobene afinitete za muskarinske, holinergične, H1-histaminergične ali α 1-adrenergične receptorje podganjih možganov. Farmakološka aktivnost teh receptorjev je lahko povezana z različnimi neželenimi učinki, opaženimi z drugimi antidepresivnimi zdravili, npr. antiholinergičnimi, sedativnimi in kardiovaskularnimi neželenimi učinki.

Venlafaksin ne zavira monoaminoooksidaze (MAO).

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

Epizode velike depresije

Učinkovitost venlafaksina s takojšnjim sproščanjem kot zdravila za epizode velike depresije je bila dokazana v petih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kratkotrajnih preskušanjih, ki so trajala od 4 do 6 tednov in v katerih so uporabljali odmerke do 375 mg/dan. Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem kot zdravila za epizode velike depresije je bila dokazana v dveh s placebom kontroliranih kratkotrajnih študijah, v katerih so uporabljali razpon odmerkov od 75 do 225 mg/dan.

V eni dolgotrajni študiji so odrasle ambulantne bolnike, ki so se med 8-tedenskim odprtim preskušanjem odzvali na venlafaksin s podaljšanim sproščanjem (75, 150 ali 225 mg), randomizirali na nadaljevanje z enakim odmerkom venlafaksina s podaljšanim sproščanjem ali na placebo in jih do 26 tednov opazovali glede recidiva.

V drugi dolgotrajni študiji so učinkovitost venlafaksina za preprečevanje ponovnih epizod depresije v 12-mesečnem obdobju dokazali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju pri odraslih ambulantnih bolnikih s ponavljajočimi se epizodami velike depresije, ki so se med zadnjo epizodo depresije odzvali na zdravljenje z venlafaksinom (100 do 200 mg/dan v shemi dvakrat na dan).

Generalizirana anksiozna motnja

Učinkovitost venlafaksina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem kot zdravila za generalizirano anksiozno motnjo so dokazali v dveh 8-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (od 75 do 225 mg/dan), eni 6-mesečni, s placebom kontrolirani študiji s stalnim odmerkom (od 75 do 225 mg/dan) in eni 6-mesečni, s placebom kontrolirani študiji s prilagodljivim odmerkom (37,5, 75 in 150 mg/dan) pri odraslih ambulantnih bolnikih.

Čeprav so za odmerek 37,5 mg/dan obstajali znaki superiornosti nad placebom, ta odmerek ni bil tako dosledno učinkovit kot večji odmerki.

Socialna anksiozna motnja

Učinkovitost venlafaksina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem kot zdravila za socialno anksiozno motnjo so dokazali v štirih dvojno slepih, 12-tedenskih multicentričnih, s placebom kontroliranih študijah vzporednih skupin s prilagodljivim odmerkom in v eni dvojno slepi, 6-mesečni, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin s stalnim/prilagodljivim odmerkom pri odraslih ambulantnih bolnikih. Bolniki so dobivali odmerke v razponu od 75 do 225 mg/dan.

V 6-mesečni študiji niso našli nobenih dokazov o večji učinkovitosti v skupini s 150 do 225 mg/dan v primerjavi s skupino s 75 mg/dan.

Panična motnja

Učinkovitost venlafaksina v kapsulah s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje panične motnje so dokazali v dveh dvojno slepih, s placebom kontroliranih 12-tedenskih multicentričnih študijah odraslih ambulantnih bolnikov s panično motnjo, z agorafobijo ali brez nje. Začetni odmerek v študijah panične motnje je bil 37,5 mg/dan 7 dni. Bolniki so potem v eni študiji dobivali stalne odmerke 75 ali 150 mg/dan in v drugi 75 ali 225 mg/dan.

Učinkovitost je bila dokazana tudi v eni dolgotrajni dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin dolgoročne varnosti, učinkovitosti in preprečevanja recidivov pri odraslih ambulantnih bolnikih, ki so se odzvali na odprto (neslepljeno) zdravljenje. Bolniki so še naprej dobivali enak odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem, kot so ga jemali na koncu odprte faze (75, 150 ali 225 mg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Venlafaksin se izdatno presnovi, predvsem v aktivni presnovek O-demetilvenlafaksin (ODV). Povprečni plazemski razpolovni čas venlafaksina (\pm standardni odklon) je 5 ± 2 uri, ODV pa 11 ± 2 uri. Koncentracije venlafaksina in ODV v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 3 dneh peroralnega zdravljenja z večkratnimi odmerki. Venlafaksin in ODV imata v razponu odmerkov od 75 mg do 450 mg/dan linearno kinetiko.

Absorpcija

Po posamičnem peroralnem odmerku venlafaksina s takojšnjim sproščanjem se absorbira vsaj 92 % venlafaksina. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske presnove od 40 % do 45 %. Po uporabi venlafaksina s takojšnjim sproščanjem je največja koncentracija venlafaksina v plazmi dosežena v 2 urah, ODV pa v 3 urah. Po uporabi venlafaksina v kapsulah s podaljšanim sproščanjem je največja koncentracija venlafaksina v plazmi dosežena po 5,5 ure, ODV pa po 9 urah. Pri uporabi enakih dnevni odmerkov venlafaksina v tabletah s takojšnjim sproščanjem ali kapsulah s podaljšanim sproščanjem je bila hitrost absorpcije po uporabi kapsul s podaljšanim sproščanjem počasnejša, obseg

absorpcije pa je bil enak kot po uporabi tablet s takojšnjim sproščanjem. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost venlafaksina in ODV.

Porazdelitev

Venlafaksin in ODV sta v terapevtskih koncentracijah minimalno vezana na beljakovine v človeški plazmi (venlafaksin 27 %, ODV 30 %). Volumen porazdelitve venlafaksina je v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski uporabi $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Biotransformacija

Venlafaksin je podvržen obsežni presnovi v jetrih. Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se venlafaksin presnavlja v glavni presnovek ODV s CYP2D6. Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se venlafaksin presnovi v manj pomemben, manj aktiven presnovek N-demetilvenlafaksin s CYP3A4. Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da je venlafaksin šibek zaviralec CYP2D6. Venlafaksin ni zaviral CYP1A2, CYP2C9 ali CYP3A4.

Izločanje

Venlafaksin in njegovi presnovki se izločijo predvsem skozi ledvice. Približno 87 % odmerka venlafaksina se pojavi v urinu v 48 urah kot nespremenjeni venlafaksin (5 %), nekonjugirani ODV (29 %), konjugirani ODV (26 %) ali drugi, manj pomembni neaktivni presnovki (27 %). Povprečni plazemski očistek venlafaksina v stanju dinamičnega ravnovesja (\pm standardni odklon) je $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg, ODV pa $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Posebne populacije

Starost in spol

Starost in spol preiskovancev nimata pomembnega vpliva na farmakokinetiko venlafaksina in ODV.

Osebe z obsežno/upočasnjeno presnovo preko CYP2D6

Plazemska koncentracija venlafaksina je pri osebah z upočasnjeno presnovo preko CYP2D6 večja kot pri osebah z obsežno presnovo preko CYP2D6. Ker je celotna izpostavljenost (AUC) venlafaksinu in ODV pri osebah z obsežno in upočasnjeno presnovo preko CYP2D6 podobna, za ti dve skupini ni treba uporabiti različnih odmernih shem.

Bolniki z okvaro jeter

V primerjavi z normalnimi preiskovanci sta bila razpolovna časa venlafaksina in ODV pri preiskovancih s stopnjo Child-Pugh A (blaga okvara jeter) in Child-Pugh B (zmerna okvara jeter) podaljšana. Peroralni očistek venlafaksina in ODV je bil manjši. Ugotovljena je bila velika interindividualna variabilnost. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter je malo (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

V primerjavi z normalnimi preiskovanci je bil pri dializnih bolnikih eliminacijski razpolovni čas venlafaksina za približno 180 % daljši in očistek za približno 57 % manjši, eliminacijski razpolovni čas ODV pa za približno 142 % daljši in očistek za približno 56 % manjši. Bolnikom s hudo okvaro ledvic in bolnikom, ki potrebujejo hemodializo, je treba prilagoditi odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije venlafaksina na podganah in miših niso odkrile znakov kancerogenosti. Venlafaksin v širokem razponu preizkusov *in vitro* in *in vivo* ni bil mutagen.

Raziskave reproduktivnih toksičnih učinkov na živalih so pri podganah pokazale zmanjšano telesno maso mladičev, več mrtvoskotenih mladičev in več smrti mladičev v prvih 5 dneh dojenja. Vzrok teh smrti ni znan. Ti učinki so se pojavili pri 30 mg/kg/dan, kar je (na podlagi mg/kg) 4-kratni dnevni odmerek 375 mg venlafaksina pri človeku. Odmerek brez učinka za te izsledke je bil 1,3-kratnik odmerka pri človeku. Možno tveganje za človeka ni znano.

V študiji, v kateri so bili podganji samci in samice izpostavljeni ODV, so ugotovili zmanjšanje plodnosti. Ta izpostavljenost je bila približno 1- do 2-krat tolikšna kot ob odmerku 375 mg venlafaksina na dan pri človeku. Klinični pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Za jakost 37,5 mg:]

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina
natrijev lavrilsulfat
barvila:
rdeče 4R (E124)
kinolinsko rumeno (E104)
titanov dioksid (E171)

[Za jakost 75 mg:]

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina
natrijev lavrilsulfat
barvila:
sončno rumeno FCF (E110)
kinolinsko rumeno (E104)
titanov dioksid (E171)

[Za jakost 150 mg:]

Vsebina kapsule:

sladkorne kroglice (vsebujejo saharozo, koruzni škrob)
etilceluloza (E462)
hidroksipropilceluloza
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
dibutilsebakat

oleinska kislina
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule:

želatina
natrijev lavrilsulfat
barvila:
sončno rumeno FCF (E110)
kinolinsko rumeno (E104)
patentno modro V (E131)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 in 100 kapsul, pakiranih v pretisnih omotih (PVC/aluminij).
50 in 100 kapsul v plastenki iz HDPE z navojno zaporko iz HDPE in vrečko silicijevega dioksida (sušilo).
50 in 100 kapsul v plastenki iz HDPE s PP vrtljivo zaporko z integriranim sušilom (silicijev dioksid).
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/11/01626/001-039

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.01.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 18.12.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.06.2015