

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Venlagamma 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 75 mg venlafaksina (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Trde želatinaste kapsule, ki jih sestavlja marelično obarvano neprosojno telo in pokrovček kapsule, z natisnjeno debelo in tanjšo krožno rdečo črto.

Vsebina:

6 belih do belkastih, okroglih, bikonveksnih filmsko obloženih tablet (mini)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hudih depresivnih epizod.
- Preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod.
- Zdravljenje generalizirane tesnobne motnje.
- Zdravljenje socialne tesnobne 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 odzovejo na začetni odmerek 75 mg/dan, lahko koristi zvišanje odmerka do največjega odmerka 375 mg/dan. Odmerjanje se lahko zvišuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih. Če je zaradi stopnje izraženosti simptomov klinično upravičeno, se lahko odmerek zvišuje tudi pogosteje, vendar presledki ne smejo biti krajši od 4 dni.

Zaradi tveganja pojava neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se sme odmerek zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkovit odmerek je treba vzdrževati.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno oceniti pri vsakem bolniku posebej. Dolgoročnejše zdravljenje je lahko primerno tudi za preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod (MDE - major depressive episodes). Pri večini bolnikov je priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitev MDE enak tistemu, ki se uporablja za zdravljenje že prisotne epizode.

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

Generalizirana anksiozna motnja

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

Zaradi tveganja pojava neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se sme odmerek zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkovit odmerek je treba vzdrževati.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno oceniti pri vsakem bolniku posebej.

Socialna tesnoba motnja

Priporočeni odmerek za venlafaksin s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Ni dokazov, da bi imeli višji odmerki kako dodatno korist.

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

Zaradi tveganja pojava neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se sme odmerek zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkovit odmerek je treba vzdrževati.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno oceniti pri vsakem bolniku posebej.

Panična motnja

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

Zaradi tveganja neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka, se sme odmerek zviševati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkovit odmerek je treba vzdrževati.

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno oceniti pri vsakem bolniku posebej.

Uporaba pri starostnikih

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 raziskavah pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo učinkovitost ni bila dokazana, tako da raziskave ne podpirajo uporabe venlafaksina pri teh bolnikih (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.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter je v splošnem priporočljivo razmisliti o zmanjšanju odmerka za 50 %. Zaradi interindividualne variabilnosti očistka bo morda treba odmerek vseeno prilagoditi pri vsakem bolniku posebej.

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

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Čeprav pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) med 30 in 70 ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja, je priporočljiva previdnost. Pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa, in pri bolnikih s hudimi okvarami ledvic (GFR < 30 ml/min), je treba odmerek zmanjšati za 50 %. Zaradi interindividualne variabilnosti očistka pri teh bolnikih bo morda treba odmerek prilagoditi pri vsakem bolniku posebej.

Odtegnitveni simptomi pri prekinitvi zdravljenja z venlafaksinom

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogniti. V primeru prekinitve zdravljenja z venlafaksinom je treba odmerek zniževati postopoma vsaj en teden do dva tedna, da se zmanjša nevarnost odtegnitvenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po znižanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, je treba pretehtati možnost ponovne uvedbe prej

predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zniževanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

za peroralno uporabo

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

Bolniki, ki se zdravijo z venlafaksinom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na kapsule venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v najbližjem ustreznem dnevnem odmerku. Tako lahko na primer bolnik, ki jemlje eno 37,5-miligramsko tableto venlafaksina s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan, preide na eno 75-miligramsko kapsulo venlafaksina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Morda bo pri posameznem bolniku odmerek treba prilagoditi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za venlafaksin ali katerokoli pomožno snov.

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

Venlafaksin je treba ukiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja z 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 s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker do izboljšanja prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje morda ne bo prišlo, je treba bolnike vse do izboljšanja skrbno nadzirati. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

S povečanim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga psihiatrična stanja, pri katerih se predpisuje venlafaksin. Poleg tega pa se lahko ta stanja pojavijo sočasno z veliko depresivno motnjo. Zato je treba pri zdravljenju bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju bolnikov z veliko depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi ali tistih, 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 zlasti ob uvedbi in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati, še posebej tiste 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 nenavadnih sprememb vedenja, ter da se morajo v primeru, da taki simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Venlafaksina ne smemo uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezano vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) in sovražno vedenje (zlasti nasilnost, uporniško vedenje in jeza) so v kliničnih preskušanjih opažali pogosteje pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odloči za takšno zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati glede pojava samomorilnih simptomov. Dodatno so pri otrocih in mladostnikih dolgoročni podatki o varnosti glede rasti, dozorevanja ter kognitivnega in vedenjskega razvoja pomanjkljivi.

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, na primer zaviralcev MAO, ki lahko vplivajo na serotoninergične nevrottransmitterske sisteme (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), živčnomošične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko).

Glavkom z ozkim zakotjem

Zaradi zdravljenja z venlafaksinom se lahko pojavi midriaza. Priporočljivo je, da se bolnike z zvišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z ozkim zakotjem (glavkom z 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 nekaterih primerih močno zvišanega krvnega tlaka, zaradi katerega je bilo potrebno takojšnje zdravljenje. Vse bolnike je treba skrbno spremljati glede zvišanega krvnega tlaka, obstoječa hipertenzija pa mora biti pred uvedbo zdravljenja ustrezno zdravljena in nadzorovana. Po uvedbi zdravila in zvišanih odmerka 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

Pojavi se lahko povišanje srčne frekvence, še zlasti z višjimi odmerki. Pri bolnikih, pri katerih bi se morebitna predhodno obstoječa stanja lahko s povišanjem srčne frekvence poslabšala, je potrebna previdnost.

Bolezni srca in tveganje za pojav aritmije

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

Med trženjem zdravila so, še posebej pri prevelikem odmerjanju, poročali o srčnih aritmijah s smrtnim izidom. 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, takšne bolnike pa 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 sindroma (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 krvavitev iz kože in sluznic, vključno s

krvavitvami v prebavilih. Kot druge zaviralce privzema serotonina, je tudi venlafaksin pri bolnikih, nagnjenih h krvavitvam, vključno z bolniki, ki se zdravijo z antikoagulantni 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 pri 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

Varnost in učinkovitost zdravljenja z venlafaksinom v kombinaciji s shujševalnimi sredstvi, vključno s fenterminom, nista bili ugotovljeni. Sočasno uporabo venlafaksina in sredstev za hujšanje odsvetujemo. 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 antidepresivi, vključno z venlafaksinom, se lahko pojavi agresivnost. O njej so poročali pri uvedbi zdravljenja, spremembah odmerka in prekinitvi zdravljenja.

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

Ukinitiv zdravljenja

Odtegnitveni simptomi ob ukinitvi zdravljenja so pogosti, še zlasti, če je ukinitiv nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih raziskavah so pri približno 31% bolnikov, ki so se zdravili z venlafaksinom in 17% bolnikov, ki so jemali placebo, poročali o neželenih učinkih povezanih s prekinitvijo zdravljenja (med postopnim zmanjševanjem odmerka in po njem).

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od številnih dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja in odmerkom ter hitrostjo zmanjševanja odmerka. Učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so omotica, zaznavne motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in živimi sanjami), nemiru ali tesnobi, slabosti in/ali bruhanju, tresenju in glavobolu. V splošnem so ti

simptomi blagi do zmerni, vseeno pa so lahko pri nekaterih bolnikih hujši. Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po ukinitvi zdravljenja, zelo redko pa so poročali o takih simptomih pri bolnikih, ki so pozabili vzeti odmerek zdravila. V splošnem so ti simptomi omejeni in običajno izzvenijo v roku 2 tednov, pri nekaterih posameznikih pa lahko trajajo tudi dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob ukinitvi zdravljenja odmerek venlafaksina postopoma znižuje nekaj tednov ali mesecev, skladno z bolnikovimi potrebami (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba venlafaksina je bila povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja bolnikova nezmožnost, da bi mirno sedel ali stal. To se najpogosteje pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih s temi simptomi je lahko zvečanje odmerka škodljivo.

Suha usta

Pri 10% bolnikov, zdravljenih z venlafaksinom, poročajo o suhih ustih. To lahko poveča nevarnost kariesa, zato je treba bolnike opozoriti na pomen higiene zob.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaz (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 z reverzibilnim selektivnim zaviralcem MAO, kot je moklobemid, ni priporočljiva zaradi nevarnosti za pojav serotoninskega sindroma. 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)

Antibiotika linezolida, ki je šibek, reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO, bolniki, zdravljeni z venlafaksinom, ne smejo prejemati (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 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 noradrenalina in serotonina (SNRI, serotonin noradrenalin reuptake inhibitors), litijem, sibutraminom, tramadolom in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci MAO) ali prekursorji 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 (OŽ)

Tveganje pri sočasnem zdravljenju z venlafaksinom in drugimi učinkovinami, ki delujejo na OŽ, ni bilo sistematično ovrednoteno. Zato je pri sočasni uporabi venlafaksina z drugimi učinkovinami, ki delujejo na OŽ, 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 OŽ, 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, nelfinavir, 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 % zmanjšanje celokupnega peroralnega očistka, 70 % povečanje AUC, 88 % 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 sočasni uporabi venlafaksina in metoprolola je potrebna previdnost.

Indinavir

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

4.6 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 izpostavljeni venlafaksinu pozno v tretjem tromesečju nosečnosti, so se pojavili zapleti, ki so zahtevali hranjenje po sondi, dihalno podporo ali podaljšano zdravljenje v bolnišnici. Tvrstni zapleti se lahko pojavijo neposredno po porodu.

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.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI-jev v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, poveča tveganje za nastanek perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN, persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav v študijah niso preučevali povezave med PPHN in zdravljenjem s SNRI-ji morebitnega tveganja zaradi podobnega mehanizma delovanja (zaviranje privzema serotonina) pri jemanju venlafaksina ne moremo izključiti.

Dojenje

Venlafaksin in njegov aktivni presnovek, O-desmetilvenlafaksin, se izločata v materino mleko. Nevarnosti za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zato se je treba odločiti o nadaljevanju/prekinitvi

dojenja ali nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Venlagamma, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Venlagamma za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vsako psihoaktivno zdravilo lahko vpliva na presojo, mišljenje in motorične spretnosti. 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 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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali in so se pojavljali v kliničnih preskušanjih s pogostnostjo, večjo od 0,1 %, temeljijo na razliki v pogostnosti pojavljanja pri venlafaksinu in pri placebo. Za druge neželene učinke so navedene absolutne ali ocenjene pogostnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
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	akatizija/ psihomotorični 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**
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 QT, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (vključno s torsade de pointes)
Dihala		zehanje			pljučna eozinofilija
Prebavila	navzea (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, erektilna disfunkcija (impotenca), motnje uriniranja (bolnik večinoma ne more začeti urinirati), menstrualne nepravilnosti, povezane z močnejšimi krvavitvami (npr. menoragija, metoragija), polakiurija	motnje orgazma (ženske), zastajanje urina		
Telo kot celota		astenija (utrujenost), mrzlica	fotosenzitivne reakcije		anafilaksija

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

**V času zdravljenja z venlafaksinom ali kmalu po ukinitvi zdravljenja so poročali o primerih samomorilne miselnosti in samomorilnega vedenja (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 (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrični bolniki

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

Pri spremljanju zdravila med trženjem so o prevelikem odmerjanju venlafaksina poročali predvsem v kombinaciji z alkoholnimi pijačami 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 QT, 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 znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi Oznaka ATC: N06AX16

Menijo, da je mehanizem antidepresivnega delovanja venlafaksina pri ljudeh povezan z okrepitevijo 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 odmerek) 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 nima zaviralne aktivnosti 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 s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju panične motnje je bila dokazana v dveh dvojno slepih, 12-tedenskih, multicentričnih, s placebom nadzorovanih raziskavah, pri ambulantno zdravljenih, odraslih bolnikih s panično motnjo, z agorafobijo ali brez nje. Začetni odmerek 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-desmetilvenlafaksin (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 prek 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 preiskovancev 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:

Jedro:

mikrokristalna celuloza

povidon (K-90)

smukec

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

etilceluloza (7 CP)

kopovidon (s 630)

Telo/pokrovček kapsule:

titanov dioksid (E 171)

črni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

želatina

Tiskalno črnilo:

šelak

butanol

propilenglikol

rdeči železov oksid (E 172)

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

PVC/poliklorotrifluoroetilen/Al pretisni omot, ki vsebuje 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ali 100 kapsul s podaljšanim sproščanjem.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Nemčija

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

5363-I-1582/10 (7 trdih kapsul)
5363-I-1583/10 (14 trdih kapsul)
5363-I-1584/10 (28 trdih kapsul)
5363-I-1585/10 (30 trdih kapsul)
5363-I-1586/10 (50 trdih kapsul)
5363-I-1587/10 (56 trdih kapsul)
5363-I-1588/10 (60 trdih kapsul)
5363-I-1589/10 (100 trdih kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 24.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.06.2011