

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nefexyl 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Nefexyl 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. FARMACEVTSKA OBLIKA

Nefexyl 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Ena trda kapsula vsebuje 75 mg venlafaksina (v obliki venlafaksinijevega klorida).

Nefexyl 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Ena trda kapsula vsebuje 150 mg venlafaksina (v obliki venlafaksinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

[Za jakost 75 mg]:

Neprozorne, umazano roza trde želatinaste kapsule, velikosti 1, z vzdolžno natisnjeno črno oznako "MYLAN" preko "VE75".

[Za jakost 150 mg]:

Neprozorne, temno oranžne trde želatinaste kapsule, velikosti 0, z vzdolžno natisnjeno črno oznako "MYLAN" preko "VE150".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hudih depresivnih epizod.
Preprečevanje ponovnega pojava velikih depresivnih epizod.
Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.
Zdravljenje socialne anksiozne motnje.
Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hude depresivne epizode

Priporočeni začetni odmerek za venlafaksin trde kapsule s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg na dan, lahko koristi povečanje odmerka do največjega odmerka 375 mg na dan. Odmerke je treba povečevati v presledkih 2 tedna ali več. Če je zaradi resnosti simptomov klinično upravičeno, se lahko odmerek povečuje tudi pogosteje, med posameznimi povečanji pa ne sme miniti manj kot 4 dni.

Zaradi tveganja za pojav od odmerka odvisnih neželenih učinkov, se sme odmerek povečati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkoviti odmerek je potrebno vzdrževati.

Bolnike je potrebno zdraviti dovolj dolgo, navadno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je potrebno redno ponovno oceniti pri vsakem bolniku posebej. Dolgoročneje zdravljenje je lahko primerno tudi

za preprečevanje ponovitve velikih depresivnih epizod (major depressive episodes-MDE). Pri večini bolnikov je priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitev MDE enak tistemu, ki se uporablja za zdravljenje že prisotne epizode.

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

Generalizirana anksiozna motnja

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

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov, se sme odmerek povečati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkoviti odmerek je potrebno vzdrževati.

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

Socialna anksiozna motnja

Priporočeni odmerek za venlafaksin trde kapsule s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Ni dokazov o dodatnih koristih večjih odmerkov.

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

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov, se sme odmerek povečati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Najmanjši še učinkoviti odmerek je potrebno vzdrževati.

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

Panična motnja

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

Zaradi tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov, se sme odmerek povečati samo po klinični presoji (glejte poglavje 4.4). Vzdrževati je potrebno najmanjši še učinkovit odmerek.

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

Posebne skupine bolnikov:

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Nefexyl pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

V nadzorovanih kliničnih študijah pri otrocih in mladostnikih z veliko 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 potrebno odmerke vseeno prilagoditi pri vsakem bolniku posebej.

Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter je malo. Priporočljiva je previdnost in potrebno 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 potrebno odmerke zmanjšati za 50 %. Zaradi interindividualne variabilnosti očistka pri teh bolnikih bo morda potrebno odmerke 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 odmerke zmanjševati postopoma vsaj en do dva tedna, da se zmanjša tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po znižanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba pretehtati možnost ponovne uvedbe prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

Način uporabe

peroralna uporaba

Priporočljivo je, da bolnik venlafaksin v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem jemlje skupaj s hrano, vsak dan približno ob 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 trde 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 trdo kapsulo venlafaksina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Morda bo pri posameznem bolniku odmerke treba prilagoditi.

Zdravilo ne omogoča jemanje odmerkov, manjših od 75 mg, zato je v primeru potrebe jemanja manjših odmerkov smiselno uporabiti druga zdravila, kjer so na voljo manjše jakosti.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (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 dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno 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 potrebno 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 potrebno bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je potrebno nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je potrebno 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 se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Pediatrična populacija

Zdravila Nefexyl trde kapsule s podaljšanim sproščanjem se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z antidepresivi, so v kliničnih preskušanjih pogostejše opazili samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražno vedenje (predvsem agresivnost, uporniško vedenje in jezo) kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Če je takšno zdravljenje kljub temu klinično upravičeno, je potrebno bolnika skrbno spremljati glede pojava samomorilnih simptomov. Pri otrocih in mladostnikih tudi ni dolgoročnih podatkov o varnosti, ki zadevajo rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Serotoninski sindrom

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

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

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

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

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 spremlja.

Krvni tlak

Pri zdravljenju z venlafaksinom so pogosto poročali o od odmerka odvisnem zvišanju krvnega tlaka. Pri spremljanju zdravila v izkušnjah 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 povečanjih 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

Med zdravljenjem, še posebej z visokimi odmerki, se lahko pojavi zvišanje srčne frekvence. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi zvišanja srčne frekvence lahko poslabša osnovna bolezen, je treba zdravilo uporabljati previdno.

Bolezni srca in tveganje za pojav aritmije

Pri bolnikih z nedavnim srčnim infarktom 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 ali pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc/torsade de pointes (TdP), poročali o primerih podaljšanj intervala QTc, torsade de pointes, vnetrikularnih tahikardij ali srčnih aritmij s smrtnim izidom. Pri bolnikih z visokim tveganjem za hudo srčno aritmijo ali podaljšanje intervala QTc 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 epileptični napadi, je treba zdravljenje prekiniti.

Hiponatriemija

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

Nenormalne krvavitve

Zdravila, ki zavirajo privzem serotonina, lahko zmanjšajo delovanje trombocitov. Krvavitve, povezane z uporabo SSRI in SNRI, so obsegale ekhimoze, hematome, krvavitve iz nosu in petehije, krvavitve v prebavilih in življenjsko nevarne krvavitve. Pri bolnikih, ki jemljejo venlafaksin, se lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Kot druge zaviralce privzema serotonina, je treba tudi venlafaksin pri bolnikih, nagnjenih h krvavitvam iz kože in sluznic, vključno z bolniki, ki se zdravijo z antikoagulantami in zaviralci trombocitov, uporabljati previdno.

Holesterol v serumu

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so pri 5,3 % bolnikov, ki so prejeli venlafaksin in 0,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo in so se zdravili vsaj 3 mesece, poročali o klinično pomembnem zvišanju holesterola v serumu. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba spremljati ravni holesterola v serumu.

Sočasna uporaba z zdravili za hujšanje

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z venlafaksinom v kombinaciji z zdravili za hujšanje, vključno s fenterminom, niso ugotovili. Sočasna uporaba venlafaksina in sredstev za hujšanje ni priporočljiva. Venlafaksin ni indiciran za hujšanje, niti samostojno, niti v kombinaciji z drugimi zdravili.

Manija in hipomanija

Pri majhnem deležu bolnikov z motnjami razpoloženja, 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.

Prekinitev zdravljenja

Pri prekinitvi zdravljenja so odtegnitveni simptomi pogosti, še posebej, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so pri približno 31 % bolnikov, ki so se zdravili z venlafaksinom in 17 % bolnikov, ki so jemali placebo, poročali o neželenih učinkih, povezanih s prekinitvijo zdravljenja (med postopnim zmanjševanjem odmerka in po njem).

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od mnogih dejavnikov, na primer trajanja zdravljenja, odmerka zdravila in hitrosti zmanjševanja odmerka. Neželeni dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so: omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol. Večinoma so ti simptomi blagi do zmerni; pri nekaterih bolnikih pa so lahko močno izraženi. Navadno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, zelo redko so poročali o takih simptomih pri bolnikih, ki so odmerek izpustili nenamerno. Običajno ti simptomi izzvenijo sami v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje časa (2-3 mesece ali celo dlje). V primeru prekinitve zdravljenja je zato priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov, ki naj glede na bolnikove potrebe traja več tednov ali mesecev (glejte poglavje 4.2).

Akatizija in psihomotorični nemir

Uporaba venlafaksina je bila povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po stalnem 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 povečanje 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.

Sladkorna bolezen

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

Interakcije zdravila z laboratorijskimi testi

Pri bolnikih, ki so jemali venlafaksin, so poročali o lažno pozitivnih urinskih imunoloških presegalnih testih za fenciklidin (PCP) in amfetamine. Do tega pride zaradi premajhne specifičnosti presegalnih testov. Lažno pozitivne rezultate testov je moč pričakovati še več dni po prenehanju zdravljenja z

venlafaksinom. Potrditveni testi, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija, bodo razlikovali venlafaksin od PCP in amfetaminov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminoksidaz (MAO)

Ireverzibilni, neselektivni zavirlaci 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).

Reverzibilni, selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)

Kombinacija venlafaksina z reverzibilnim 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).

Reverzibilni, neselektivni zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotika linezolida, ki je šibek, reverzibilni, neselektivni 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 nevroleptičnemu malignemu sindromu, epileptične napade in smrt.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih, se lahko tudi pri zdravljenju z venlafaksinom pojavi potencialno življenjsko nevarni serotoninski sindrom, še posebej pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki lahko vplivajo na serotoninergični nevrotransmitterski sistem (vključno s triptani, selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), litijem, sibutraminom, šentjanževko (*Hypericum perforatum*), fentanilom in njegovimi analogi, tramadolom, dekstrometorfanom, tapentadolom, petidinom, metadonom in pentazocinom), zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (kot so zaviralci MAO, npr. metilensko modro), prekursorjev serotonina (kot so nadomestki triptofana) ali antipsihotikov ali drugih antagonistov dopamina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če je sočasno zdravljenje z venlafaksinom in SSRI, SNRI ali agonisti serotoninskih receptorjev (triptan) klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvodnim obdobjem zdravljenja in pri povečanju 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, sistematično ni bilo 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.

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 takih zdravil se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Med ta zdravila sodijo:

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

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

Delovanje drugih zdravil na venlafaksin

Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)

V farmakokinetični študiji s ketokonazolom pri osebah, ki imajo veliko aktivnost izoencima CYP2D6 (EM) in osebah z nizko aktivnostjo izoencima CYP2D6 (PM), 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, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin) in venlafaksina se lahko povišajo ravni 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 serotoninški sindrom (glejte Serotoninški 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 farmakokinetično in/ali farmakodinamično medsebojno delovanje 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 tega medsebojnega delovanja ni znan. Pri sočasni uporabi venlafaksina in imipramina je potrebna previdnost.

Haloperidol

Farmakokinetična študija s haloperidolom je pokazala 42-odstotno zmanjšanje celokupnega peroralnega očistka, 70-odstotno povečanje AUC, 88-odstotno povišanje C_{max} , a nikakršne spremembe razpolovnega časa haloperidola. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s haloperidolom in venlafaksinom. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja 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 tega medsebojnega delovanja ni znan.

Metoprolol

Pri sočasni uporabi venlafaksina in metoprolola v študiji farmakokinetičnih medsebojnih delovanj 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 študija z indinavirjem je pokazala 28-odstotno zmanjšanje AUC in 36-odstotno znižanje 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 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 morebitno tveganje.

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

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI (selektivnih zaviralcev privzema serotonina), še posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za persistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (–PPHN- "persistent pulmonary hypertension in the newborn"). Čeprav študije, ki bi proučevale povezavo PPHN z zdravljenjem s SNRI (selektivni zaviralci privzema noradrenalina in serotonina) niso bile izvedene, možnega tveganja ob jemanju venlafaksina ne moremo izključiti zaradi sorodnega mehanizma delovanja (zaviranje privzema serotonina).

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

Dojenje:

Venlafaksin in njegov aktivni presnovek O-demetilvenlafaksin se izločata v materino mleko. Iz obdobja trženja so pri dojenih otrocih poročali o joku, razdražljivosti in neobičajnih vzorcih spanja. Po prekinitvi dojenja so poročali tudi o pojavu simptomov, značilnih za odtegnitev venlafaksina. Nevarnosti za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Potrebno je pretehtati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z venlafaksinom za mater in na podlagi tega sprejeti odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z venlafaksinom.

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 študijah 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 $< 1/1.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija, spremembe v krvni sliki, 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, napadalno vedenje**
Bolezni živčevja	omotica, glavobol***	somnolenca, tremor, parestezija, hipertonijska	akatizija / psiho-motorični 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			vertiglavica
Srčne bolezni		palpitacije	tahikardija		ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (vključno s <i>torsade de pointes</i>)
Žilne bolezni		hipertenzija, vazodilatacija (večinoma pordelost)	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)		angioedem, fotosenzitivnostna reakcija, ekhimoza,		Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, toksična

	ponoči)		izpuščaj, alopecija		epidermalna nekroliza, 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 vrednost holesterola v krvi	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase		podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, podaljšan čas krvavitve, povečana vrednost prolaktina v krvi

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

** Glejte poglavje 4.4.

*** Iz rezultatov združenih kliničnih preskušanj izhaja, da je bila pogostnost pojavljanja glavobolov pri venlafaksinu in placebo podobna.

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 več ni potrebno, je priporočljivo postopno ukinjanje zdravila s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih (starih 6 do 17 let) je profil neželenih učinkov venlafaksina (v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih) 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 preskušanjih 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, epistaksah in mialgiji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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 najpogostejše poročali o pojavu tahikardije, spremembah stopnje zavesti (od somnolence do kome), midriaze, konvulzij in bruhanja. Drugi poročani dogodki vključujejo tudi elektrokardiografske spremembe (npr. podaljšanje intervala QT, kračni blok, podaljšanje QRS), ventrikularno tahikardijo, bradikardijo, hipotenzijo, vrtoglavico in smrtne izide.

Objavljena poročila retrospektivnih študij kažejo, da je preveliko odmerjanje venlafaksina lahko povezano z večjim tveganjem za smrtne izide v primerjavi z antidepresivi iz skupine SSRI, vendar pa z manjšim od tistega pri tricikličnih antidepresivih. Epidemiološke študije so pokazale, da so z venlafaksinom zdravljeni bolniki bolj obremenjeni z dejavniki tveganja za samomor kot bolniki, ki se zdravijo s SSRI. Ni jasno, 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 skladno z dobro klinično prakso predpisati najmanjšo količino zdravila.

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: NO6AX16

Menijo, da je mehanizem antidepresivnega delovanja venlafaksina pri ljudeh povezan z okrepitevijo aktivnosti nevrotransmiterjev v osrednjem živčevju. Predklinične študije so pokazale, da sta venlafaksin in njegov glavni presnovek O-demetilvenlafaksin (ODV) zaviralca privzema serotonina in noradrenalina. Venlafaksin je tudi šibek zaviralec 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 privzem nevrotransmiterjev 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 α₁-adrenergične receptorje. Farmakološko delovanje na teh receptorjih je lahko povezano z različnimi neželenimi učinki, ki se pojavljajo pri drugih antidepresivnih zdravilih, npr. z antiholinergičnimi, sedativnimi in srčno-žilnimi neželenimi učinki.

Venlafaksin ni zaviralec monoamino oksidaz (MAO).

In vitro študije 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 preskušanjih, ki so trajale od 4 do 6 tednov, za odmerke do 375 mg na dan. Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju hudih depresivnih epizod je bila dokazana v dveh, s placebom nadzorovanih, kratkoročnih, študijah, ki sta trajali od 8 do 12 tednov, odmerki pa so bili v razponu od 75 do 225 mg na dan.

V dolgoročnejši študiji, izvedeni pri ambulantno zdravljenih, odraslih bolnikih, ki so se v 8-tedenskem odprtem preskušanju odzvali na zdravljenje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem (75, 150 ali 225 mg), so bolnike naključno razvrstili v skupino, ki je v nadaljevanju zdravljenja prejela isti odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem ali v skupino, ki je prejela placebo, in jih nato 26 tednov opazovali, da bi ugotovili, ali se bo bolezen ponovila.

V drugi dolgoročnejši študiji so dokazali učinkovitost venlafaksina za preprečevanje ponovitev depresivnih epizod v 12-mesečni, dvojno slepi, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, izvedenem 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 na dan, razdeljenih v dva ločena odmerka).

Generalizirana anksiozna motnja

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

Čeprav je bil tudi odmerek 37,5 mg na dan učinkovitejši od placeba, vendar 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 študijah s paralelnimi skupinami in prilagodljivim odmerjanjem in v eni dvojno slepi, 6-mesečni, s placebom nadzorovani študiji s paralelnimi skupinami in stalnim/prilagodljivim odmerjanjem. Bolniki so prejeli odmerke v razponu od 75 do 225 mg na dan. Večja učinkovitost odmerkov v skupini, ki je prejela od 150 do 225 mg na dan v primerjavi s skupino, ki je prejela 75 mg na dan, v 6-mesečni študiji 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 študijah pri ambulantno zdravljenih, odraslih bolnikih s panično motnjo, z agorafobijo ali brez nje. Začetni odmerek v študijah panične motnje je bil 37,5 mg na dan 7 dni. Nato so bolniki prejeli stalne odmerke po 75 ali 150 mg na dan v prvi študiji in 75 ali 225 mg na dan v drugi študiji.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Venlafaksin se obsežno presnavlja, predvsem v aktivni presnovek O-demetilvenlafaksin (ODV). Povprečni razpolovni čas (povprečje $\pm$ SD) venlafaksina v plazmi je 5 ± 2 uri, povprečni razpolovni čas ODV v plazmi pa 11 ± 2 uri. Koncentraciji venlafaksina in ODV v stanju dinamičnega ravnovesja sta doseženi v 3 dneh po začetku zdravljenja s ponavljajočimi peroralnimi odmerki. V razponu odmerkov od 75 mg do 450 mg na 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 je najvišja plazemska koncentracija venlafaksina dosežena v 2 urah, najvišja plazemska koncentracija ODV pa v 3 urah. Po zaužitju kapsul venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je najvišja plazemska koncentracija venlafaksina dosežena 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.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Starost in spol 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 zmanjšal za približno 57 %, medtem ko se je razpolovni čas odstranjevanja ODV iz telesa podaljšal za približno 142 %, očistek pa 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

Študije 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 študijah na živalih glede škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri podganah ugotovili zmanjšano maso mladičev, povečanje števila mrtvorojenih mladičev in pogostejšo 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 študiji, v kateri so bili podgani 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:

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
smukec

Podobloga:

hipromeloza
makrogol

Obloga za podaljšano sproščanje:

etilceluloza
hipromeloza

Ovojnica kapsule:

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

Tiskarsko črnilo:

šelak
propilenglikol
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

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

Zdravilo Nefexyl trde kapsule s podaljšanim sproščanjem je na voljo v Aclar/PVC-Al in OPA/Al/PVC-Al pretisnih omotih s po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kapsul.

Pakiranje za razdeljevanje (samo za uporabo v bolnišnicah): HDPE plastenke po 250 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd.
Station Close, Potters Bar,
Hertfordshire, EN6 1TL,
Velika Britanija

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

H/12/01099/001-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07. 09. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2.9.2015