

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EFFECTIN ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
EFFECTIN ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
EFFECTIN ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

EFFECTIN ER 37,5 mg:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 42,43 mg venlafaksinijevega klorida, kar ustreza 37,5 mg venlafaksina.

EFFECTIN ER 75 mg:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 84,85 mg venlafaksinijevega klorida, kar ustreza 75 mg venlafaksina.

EFFECTIN ER 150 mg:

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 169,7 mg venlafaksinijevega klorida, kar ustreza 150 mg venlafaksina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

EFFECTIN ER 37,5 mg:

Trde želatinske kapsule velikosti 3 (15,9 mm x 5,82 mm), z neprozornim svetlo sivim pokrovčkom in neprozornim svetlo oranžnim telesom, z natisnjenim "W" in "37,5" v rdeči barvi.

EFFECTIN ER 75 mg trde:

Trde želatinske neprozorne kapsule velikosti 1 (19,4 mm x 6,91 mm), svetlo oranžne barve, z natisnjenim "W" in "75" v rdeči barvi.

EFFECTIN ER 150 mg trde:

Trde želatinske neprozorne kapsule velikosti 0 (23,5 mm x 7,65 mm), temno oranžne barve, z natisnjenim "W" in "150" v beli barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hudih depresivnih epizod.

Preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod.

Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravljenje socialne anksiozne motnje.

Zdravljenje panične motnje, z agorafobijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hude depresivne epizode

Priporočeni začetni odmerek venlafaksina v obliki s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg/dan, lahko koristi zvečanje odmerka do največjega odmerka 375 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih. Če je zaradi stopnje izraženosti simptomov klinično upravičeno, se lahko odmerek zvečuje tudi pogosteje, vendar presledki med odmerki ne smejo biti krajši od 4 dni.

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

Bolnike je treba zdraviti dovolj dolgo, običajno nekaj mesecev ali dlje. Zdravljenje je treba redno ponovno ocenjevati pri vsakem bolniku posebej. Dolgoročno zdravljenje je lahko primerno tudi za preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod. Pri večini bolnikov je priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod 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 v obliki s podaljšanim sproščanjem je 75 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na začetni odmerek 75 mg/dan, lahko koristi zvečanje odmerka do največjega odmerka 225 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

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

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

Socialna anksiozna motnja

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

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

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

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

Panična motnja

Priporočeno je 7-dnevno jemanje 37,5 mg odmerka venlafaksina v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Nato je treba odmerek zvečati na 75 mg/dan. Bolnikom, ki se ne odzovejo na odmerek

75 mg/dan, lahko koristi zvečanje odmerka do največjega odmerka 225 mg/dan. Odmerek se lahko zvečuje v 2-tedenskih ali daljših presledkih.

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

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

Starostniki

Posebno prilagajanje odmerka venlafaksina le zaradi starosti ni potrebno. Vendar pa je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost (npr. zaradi možnosti okvare ledvic, možnih sprememb občutljivosti in afinitete za nevrotransmitterje, ki se pojavijo pri staranju). Vedno je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek in bolnike skrbno spremljati, kadar je treba odmerek zvečati.

Pediatrična populacija

Uporaba venlafaksina pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Nadzorovane klinične študije pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo niso dokazale učinkovitosti in 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.

Bolniki z okvaro jeter

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

Podatki pri bolnikih s hudo okvaro jeter so omejeni. Priporočljiva je previdnost, poleg tega pa je treba razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka za več kot 50 %. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba pretehtati korist zdravljenja glede na tveganje.

Bolniki z okvaro ledvic

Čeprav pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) med 30 in 70 ml/min ni treba prilagajati 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 zmanjševati postopoma vsaj en teden do dva tedna, da se zmanjša nevarnost odtegnitvenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Čas, potreben za postopno zmanjševanje odmerka, in velikost zmanjšanja odmerka sta lahko odvisna od odmerka, trajanja zdravljenja in posameznega bolnika. Pri nekaterih bolnikih je morda treba zdravljenje prekiniti zelo postopoma, v več mesecih ali še daljšem obdobju. Če se po zmanjševanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

Način uporabe

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 mg tableto venlafaksina s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan, preide na eno 75 mg kapsulo venlafaksina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Morda bo pri posameznem bolniku odmerek treba prilagoditi.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi nevarnosti serotoninskega sindroma s simptomi, kot so agitacija, tremor in hipertermija. Zdravljenja z venlafaksinom se ne sme uvesti prej kot 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

Preveliko odmerjanje

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

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

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

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

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

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

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

Pediatrična populacija

Zdravila EFECTIN ER 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 pogosteje 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 tako zdravljenje kljub temu klinično upravičeno, je treba bolnika skrbno spremljati glede pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni na voljo dolgoročnih podatkov o varnosti, ki zadevajo rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z venlafaksinom pojavi 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 - “*selective serotonin reuptake inhibitors*”), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina [SNRI - “*serotonin noradrenalin reuptake inhibitors*”), tricikličnimi antidepresivi, amfetamini, litijem, sibutraminom, šentjanževko [*Hypericum perforatum*], opioidi [npr. buprenorfin, fentanil in njegovi analogi, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon in pentazocin]), 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, hipertermijo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, diarejo). Serotoninski sindrom je v svoji najhujši obliki lahko podoben nevroleptičnemu malignemu sindromu, ki vključuje hipertermijo, mišično rigidnost, avtonomno nestabilnost z možnim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov in spremembe duševnega stanja.

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

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

Glavkom z ozkim zakotjem

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

Krvni tlak

Pri zdravljenju z venlafaksinom so pogosto poročali o od odmerka odvisnem zvišanju krvnega tlaka. 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, že obstoječa hipertenzija pa mora biti pred uvedbo zdravljenja ustrezno zdravljena in nadzorovana. Po uvedbi zdravila in zvečanjih odmerka je treba občasno 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 velikimi odmerki, se lahko pojavi zvečanje srčne frekvence. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi zvečanja 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.

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

Konvulzije

Pri zdravljenju z venlafaksinom se lahko pojavijo konvulzije. Podobno kot vse druge antidepresive, je treba tudi venlafaksin pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi uvesti previdno, take 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 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 segale od ekhimoz, hematov, krvavitev iz nosu in petehij do krvavitev v prebavilih in življenjsko nevarnih krvavitev. Zdravila iz skupine SSRI/SNRI, vključno z venlafaksinom, lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8). Pri bolnikih, ki jemljejo venlafaksin, se lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. 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 antikoagulantni in zaviralci trombocitov, uporabljati previdno.

Holesterol v serumu

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah 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 zvečanju koncentracije holesterola v serumu. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba nadzirati koncentracije holesterola v serumu.

Sočasna uporaba z zdravili za hujšanje

Varnost in učinkovitost zdravljenja z venlafaksinom v kombinaciji z zdravili za hujšanje, vključno s fenterminom, nista bili dokazani. Sočasna uporaba venlafaksina z zdravili za hujšanje ni priporočljiva. Venlafaksin ni indiciran za hujšanje, niti samostojno niti v kombinaciji z drugimi zdravili.

Manija/hipomanija

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

Agresivnost

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

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

Prekinitev zdravljenja

Znano je, da se pri antidepresivih pojavljajo učinki pri prekinitvi zdravljenja, ki so včasih lahko dolgotrajni in hudi. Pri bolnikih so v času spreminjanja sheme odmerjanja venlafaksina, vključno z obdobjem prekinitve zdravljenja, opazili samomor/samomorilne misli in agresivnost. Zato je treba bolnike ob zmanjšanju odmerka ali med prekinitvijo zdravljenja skrbno spremljati (glejte zgoraj v poglavju 4.4 – Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje ter Agresivnost). Pri prekinitvi zdravljenja so odtegnitveni simptomi pogosti, še posebej, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah 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 od hitrosti zmanjševanja odmerka. Učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, glavobol, motnje vida in hipertenzija. Večinoma so ti simptomi blagi do zmerni; pri nekaterih bolnikih pa so lahko močno izraženi. Običajno 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 obdobju 2 tednov, pri nekaterih posameznikih pa lahko trajajo dalj časa (2-3 mesece ali dlje). V primeru prekinitve zdravljenja je zato priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, ki naj glede na bolnikove potrebe traja več tednov ali mesecev (glejte poglavje 4.2). Pri nekaterih bolnikih lahko prekinitev zdravljenja traja več mesecev ali še dlje.

Spolna disfunkcija

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

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 zvečanje odmerka lahko 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 SSRI ali 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 presejalnih testih za fenciklidin (PCP) in amfetamine. Do tega pride zaradi premajhne specifičnosti presejalnih testov. Lažno pozitivne rezultate testov je lahko pričakovati še več dni po prenehanju zdravljenja z venlafaksinom. Potrditveni testi, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija, bodo razlikovali venlafaksin od PCP in amfetaminov.

Vsebnost natrija

Zdravilo Efectin ER 150 mg vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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 hudih neželenih učinkih. Ti neželeni učinki so vključevali tremor, mioklonus, diaforezo, 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, SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi, amfetamini, litijem, sibutraminom, šentjanževko [*Hypericum perforatum*],

opioidi [npr. buprenorfin, fentanil in njegovi analogi, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon in pentazocin]), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (kot so zaviralci MAO, npr. metilensko modro), prekursorjev serotonina (kot so nadomestki triptofana) ali antipsihotikov ali drugih antagonistov dopamina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če je sočasno zdravljenje z venlafaksinom in SSRI, SNRI ali agonisti serotoninskih receptorjev (triptani) klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zvečevanju 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

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

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

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

Med ta zdravila sodijo:

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

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

Delovanje drugih zdravil na venlafaksin

Ketokonazol (zaviralec CYP3A4)

V farmakokinetični študiji s ketokonazolom pri osebah, ki imajo veliko aktivnost izoencima CYP2D6 in osebah z majhno aktivnostjo izoencima CYP2D6, je uporaba ketokonazola povzročila povečanje AUC venlafaksina (70 % pri osebah z majhno aktivnostjo CYP2D6 oziroma 21 % pri osebah z veliko aktivnostjo CYP2D6) in O-demetilvenlafaksina (33 % pri osebah z majhno aktivnostjo CYP2D6 oziroma 23 % pri osebah z veliko aktivnostjo CYP2D6). Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin) in venlafaksina se lahko povečajo 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 študija s haloperidolom je pokazala 42 % zmanjšanje celokupnega peroralnega očistka, 70 % povečanje AUC, 88 % zvečanje 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 študiji 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 študija z indinavirjem je pokazala 28 % zmanjšanje AUC in 36 % zmanjšanje C_{max} indinavirja. Indinavir ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in O-demetilvenlafaksina. Klinični pomen te interakcije ni znan.

Zdravila, ki se presnavljajo preko izoencimov citokroma P450

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

Peroralni kontraceptivi

V obdobju trženja zdravila so pri ženskah, ki so med zdravljenjem z venlafaksinom jemale peroralne kontraceptive, poročali o nenačrtovanih nosečnostih. Ni jasnih dokazov o tem, da so bile te nosečnosti posledica medsebojnega delovanja z venlafaksinom. Študij medsebojnega delovanja s hormonskimi kontraceptivi niso izvedli.

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 kakršnokoli možno tveganje.

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

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

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, poveča tveganje za persistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN). Čeprav v nobeni študiji niso preučevali povezave med PPHN in zdravljenjem s SNRI, tega tveganja zaradi podobnega mehanizma delovanja (zaviranje privzema serotonina) pri jemanju venlafaksina ne moremo izključiti.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Povzetek varnostnega profila

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

Preglednica neželenih učinkov

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

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza*, aplastična anemija*, pancitopenija*, nevtropenija*	trombocitopenija*	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija*		
Bolezni endokrinega sistema				neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona*	povišana raven prolaktina v krvi*	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje apetita		hiponatriemija*		
Psihiatrične motnje	nespečnost	stanje zmedenosti*, depersonalizacija*, nenormalne sanje, živčnost, zmanjšan libido, agitacija*, anorgazmija	manija, hipomanija, halucinacije, derealizacija, motnje orgazma, bruksizem*, apatija	delirij*		samomorilne misli in samomorilno vedenje ^a , agresija ^b
Bolezni živčevja	glavobol* ^c , omotica, sedacija	akatzija*, tremor, parestezija, disgevizija	sinkopa, mioklonus, motnje ravnotežja*, oslabljena koordinacija*, diskinezija*	nevroleptični maligni sindrom (NMS)*, serotoniniski sindrom*, konvulzije, distonija*	tardivna diskinezija*	
Očesne bolezni		motnje vida, motnje akomodacije, vključno z zamegljenim vidom, midriaza		glavkom z zaprtim zakotjem*		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus*				vrtočlavica

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije*		torsade de pointes*, ventrikularna tahikardija*, ventrikularna fibrilacija, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu*		stresna kardiomiopatija (takotsubo kardiomiopatija)*
Žilne bolezni		hipertenzija, vročinski obli	ortostatska hipotenzija, hipotenzija*			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*, zehanje		intersticijska bolezen pljuč*, pljučna eozinofilija*		
Bolezni prebavil	navzea, suha usta, zaprtje	diareja*, bruhanje	krvavitve v prebavilih*	pankreatitis*		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalni rezultati testov delovanja jeter*	hepatitis*		
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza* (vključno z napadi znojenja ponoči)*	izpuščaj, srbenje*	urtikarija*, alopecija*, ekhimoza*, angioedem*, fotosenzitivna reakcija	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		hipertonija		rabdomioliza*		
Bolezni sečil		oklevajoče uriniranje, zastajanje urina, polakisurija*	urinska inkontinenca*			
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija*, metroragija*, erektilna disfunkcija ^b , motnje ejakulacije ^b				poporodna krvavitev* ^d

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, astenija, mrzlica*			krvavitev iz sluznice*	
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase, zvečana koncentracija holesterola v krvi			podaljšan čas krvavitve*	

* neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja

- a Med zdravljenjem z venlafaksinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih pojavljanja samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).
- b Glejte poglavje 4.4.
- c Iz rezultatov združenih kliničnih preskušanj izhaja, da je bila pogostnost pojavljanja glavobolov pri venlafaksinu in placebo podobna.
- d O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Prekinitev zdravljenja

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, vrtoglavica, glavobol, sindrom gripe, motnje vida in hipertenzija. Običajno so ti simptomi blagi do zmerni in izzvenijo sami; pri nekaterih bolnikih pa so lahko močno izraženi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje z venlafaksinom ni več potrebno, je priporočljivo postopno ukinjanje zdravila s postopnim zmanjševanjem odmerka. Pri nekaterih bolnikih so se ob zmanjšanju odmerka ali med prekinitvijo zdravljenja pojavile huda agresivnost in samomorilne misli (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

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

V kliničnih študijah pri pediatrični populaciji so poročali o samomorilnem mišljenju. Pogosteje so poročali tudi o sovražnosti in, še posebej pri hudi depresiji, o samopoškodovanju.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so o prevelikem odmerjanju venlafaksina poročali predvsem v kombinaciji z alkoholnimi pijačami in/ali drugimi zdravili, vključno s primeri s smrtnim izidom. V primeru prevelikega odmerjanja so najpogostejše 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 [glejte poglavje 5.1]), ventrikularno tahikardijo, bradikardijo, hipotenzijo, hipoglikemijo, vrtoglavico in smrtne izide. Po zaužitju približno 3 gramov venlafaksina se lahko pri odraslih pojavijo hudi simptomi zastrupitve.

Objavljena poročila retrospektivnih študij kažejo, da je preveliko odmerjanje venlafaksina lahko povezano z večjim tveganjem za smrtne izide v primerjavi z antidepresivi iz skupine SSRI, vendar 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.

Priporočeno zdravljenje

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

Priporočeno je splošno podporno in simptomatsko zdravljenje; spremljati je treba srčni ritem in vitalne znake. Če obstaja tveganje za aspiracijo, sprožitev bruhanja ni priporočljivo. Izpiranje želodca je indicirano, če ga je mogoče izvesti kmalu po zaužitju in pri simptomatskih bolnikih. Absorpcija 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

Mehanizem delovanja

Menijo, da je mehanizem antidepresivnega delovanja venlafaksina pri ljudeh povezan z okrepitevijo aktivnosti nevrottransmiterjev 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 β -adrenergičnih receptorjev. Glede na celotno delovanje na ponovni privzem nevrottransmiterjev in vezavo na receptorje sta si venlafaksin in ODV zelo podobna.

Venlafaksin v podganjih možganih *in vitro* praktično nima afinitete za muskarinske, holinergične, H_1 -histaminske ali α_1 -adrenergične receptorje. Farmakološko delovanje na teh receptorjih je lahko povezano z različnimi neželenimi učinki, ki se pojavljajo pri drugih antidepresivnih zdravilih, npr. z antiholinergičnimi, sedativnimi in srčno-žilnimi neželenimi učinki.

Venlafaksin ni zaviralec monoaminooksidaz (MAO).

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hude depresivne epizode

Učinkovitost venlafaksina v obliki s takojšnjim sproščanjem pri zdravljenju hudih depresivnih epizod so dokazali v petih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kratkoročnih preskušanjih, ki so trajala od 4 do 6 tednov, za odmerke do 375 mg/dan. Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju hudih depresivnih epizod so dokazali 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/dan.

V dolgoročni študiji, izvedeni pri ambulantno zdravljenih odraslih bolnikih, ki so se v 8-tedenski odprti študiji 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 dolgoročni študiji so dokazali učinkovitost venlafaksina za preprečevanje ponovitev depresivnih epizod v 12-mesečnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim 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/dan, pri režimu odmerjanja dvakrat na dan).

Generalizirana anksiozna motnja

Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju generalizirane anksiozne motnje (GAD) so dokazali pri ambulantno zdravljenih odraslih bolnikih v dveh 8-tedenskih, s placebom nadzorovanih študijah s stalnimi odmerki (od 75 do 225 mg/dan), v eni 6-mesečni, s placebom nadzorovani študiji s stalnimi odmerki (od 75 do 225 mg/dan) in v eni 6-mesečni, s placebom nadzorovani študiji 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 večji odmerki.

Socialna anksiozna motnja

Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju socialne anksiozne motnje so dokazali 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/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 študiji ni bila dokazana.

Panična motnja

Učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsul pri zdravljenju panične motnje so dokazali 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/dan 7 dni. Nato so bolniki prejeli stalne odmerke po 75 ali 150 mg/dan v eni študiji in 75 ali 225 mg/dan v drugi študiji.

Učinkovitost so dokazali tudi v eni dolgoročni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s paralelnimi skupinami za ugotavljanje dolgoročne varnosti, učinkovitosti in preprečevanja ponovitev 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).

Elektrofiziologija srca

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

Po posameznih peroralnih odmerkih venlafaksina v obliki 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 največja plazemska koncentracija venlafaksina dosežena v 2 urah, največja plazemska koncentracija ODV pa v 3 urah. Po zaužitju kapsul venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je največja 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 preko CYP2D6. Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se venlafaksin preko CYP3A4 v manjši meri presnavlja v 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 preskušancev 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.

Okvara 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 preskušanci razpolovna časa venlafaksina in ODV podaljšana. Peroralni očistek tako venlafaksina kot ODV je bil zmanjšan. Opazili so veliko stopnjo variabilnosti med preskušanci. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter so omejeni (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih na dializi se je v primerjavi z zdravimi preskušanci 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 hudo okvaro 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 vpliva na sposobnost razmnoževanja 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 ni znan. Ti učinki so se pojavljali pri odmerku 30 mg/kg/dan, kar je 4-krat večji odmerek 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

EFFECTIN ER 37,5 mg:

vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza

etilceluloza

hipromeloza

smukec

ovojnica kapsule:

želatina

črni, rdeči in rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

tiskarsko črnilo za kapsule:

šelak

rdeči železov oksid (E172)

amonijev hidroksid

simetikon

propilenglikol

EFFECTIN ER 75 mg:

vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza

etilceluloza

hipromeloza

smukec

ovojnica kapsule:

želatina

rdeči in rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

tiskarsko črnilo za kapsule:

šelak

rdeči železov oksid (E172)

amonijev hidroksid

simetikon

propilenglikol

EFFECTIN ER 150 mg:

vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza

etilceluloza

hipromeloza

smukec

ovojnica kapsule:

želatina

rdeči in rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

tiskarsko črnilo za kapsule:

šelak

propilenglikol

natrijev hidroksid

povidon

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

EFFECTIN ER 37,5 mg :

Prozorni ali neprozorni pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije po 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100; bolnišnični pakiranja po 70 (10 x 7) ali 1 x 70

Pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/aluminijske folije po 14, 28, 84, 100

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) po 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100; bolnišnično pakiranje po 70

EFFECTIN ER 75 mg:

Prozorni ali neprozorni pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100; bolnišnični pakiranja po 500 (10 x 50) in 1.000 (10 x 100)

Pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/aluminijske folije po 14, 28, 84, 100

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) po 14, 20, 50, 100; bolnišnični pakiranja po 500 in 1.000

EFFECTIN ER 150 mg:

Prozorni ali neprozorni pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100; bolnišnični pakiranja po 500 (10 x 50) in 1.000 (10 x 100)

Pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/aluminijske folije po 14, 28, 84, 100

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) po 14, 20, 50, 100; bolnišnični pakiranja po 500 in 1.000

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nizozemska

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

H/00/00529/001-108

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.06.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 21.05.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.05.2024