

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Velafax XL 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
Velafax XL 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Velafax XL 75 mg kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 75 mg venlafaksina u obliku venlafaksinklorida.

Jedna Velafax XL 150 mg kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 150 mg venlafaksina u obliku venlafaksinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Velafax XL 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem sadrže 0,001672 mg boje sunset yellow (E110).

Velafax XL 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem sadrže 0,04692 mg boje sunset yellow (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda.

Velafax XL 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem su tvrde želatinske kapsule sa žutom kapicom i bezbojnim prozirnim tijelom kapsule. Sadržaj kapsule su pelete bijele do skoro bijele boje.

Velafax XL 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem su tvrde želatinske kapsule s tamno žutom kapicom i bezbojnim prozirnim tijelom kapsule. Sadržaj kapsule su pelete bijele do skoro bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje velikih depresivnih epizoda.
- Prevencija relapsa velikih depresivnih epizoda.
- Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.
- Liječenje socijalnog anksioznog poremećaja.
- Liječenje paničnog poremećaja sa agorafobijom ili bez nje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Velike depresivne epizode

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Ovisno o odgovoru bolesnika, doza se može povećati do maksimalno 375 mg/dan. Povećanje doze može se provoditi u intervalima od 2 tjedna ili više. Ako je klinički opravdano zbog težine simptoma, doza se može povećavati i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od 4 dana.

Zbog mogućnosti nastanka nuspojava ovisnih o dozama, povećanju doze treba prethoditi klinička procjena (vidjeti dio 4.4). Doza održavanja treba biti najniža učinkovita doza.

Bolesnike je potrebno liječiti dovoljno dugo, u pravilu nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje treba revidirati redovito, od slučaja do slučaja. Dugotrajno liječenje može biti korisno u prevenciji relapsa velikih epizode depresije (skraćeno MDE od *engl. „major depressive episodes“*). Uglavnom je preporučena doza za prevenciju relapsa MDE jednaka dozi primijenjenoj tijekom liječenja aktualne epizode bolesti.

Nakon povlačenja simptoma, liječenje je potrebno nastaviti još barem 6 mjeseci.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Bolesnicima koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalne doze od 225 mg/dan. Povećanje doze može se provoditi u intervalima od 2 tjedna ili više.

Zbog mogućnosti nastanka nuspojava ovisnih o dozama, povećanju doze treba prethoditi klinička procjena (vidjeti dio 4.4). Doza održavanja treba biti najniža učinkovita doza.

Bolesnike je potrebno liječiti dovoljno dugo, u pravilu nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje treba revidirati redovito, od slučaja do slučaja.

Socijalni anksiozni poremećaj

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Nema dokaza da veće doze daju bolji učinak u liječenju.

Međutim, u bolesnika koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, može se razmotriti povećanje doze do maksimalno 225 mg/dan. Povećanje doze može se provoditi u intervalima od 2 tjedna ili više.

Zbog mogućnosti nastanka nuspojava ovisnih o dozama, povećanju doze treba prethoditi klinička procjena (vidjeti dio 4.4). Doza održavanja treba biti najniža učinkovita doza.

Bolesnike je potrebno liječiti dovoljno dugo, u pravilu nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje treba revidirati redovito, od slučaja do slučaja.

Panični poremećaj

Preporuča se primjena doze od 37,5 mg na dan tijekom 7 dana. Dozu zatim treba povećati na 75 mg na dan. Bolesnicima koji ne reagiraju na dozu od 75 mg na dan, doza se može povećati na najviše 225 mg/dan. Povećanje doze može se provoditi u intervalima od 2 tjedna ili više.

Zbog mogućnosti nastanka nuspojava ovisnih o dozama, povećanju doze treba prethoditi klinička procjena (vidjeti dio 4.4). Doza održavanja treba biti najniža učinkovita doza.

Bolesnike je potrebno liječiti dovoljno dugo, u pravilu nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje treba revidirati redovito, od slučaja do slučaja.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja venlafaksinom. Kod prekida terapije venlafaksinom, dozu treba smanjivati postupno, kroz najmanje 1-2 tjedna, kako bi se umanjio rizik pojave simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Međutim, vremensko razdoblje potrebno za postupno smanjivanje doze i količina smanjenja doze mogu ovisiti o dozi, trajanju terapije i pojedinom bolesniku. U nekih bolesnika prekid će se možda morati odvijati vrlo postupno, tijekom nekoliko mjeseci ili duže. U slučaju da se pri

smanjenju doze, ili nakon prekida liječenja, pojave nepodnošljivi simptomi za bolesnika, treba razmotriti povratak na prethodno propisanu dozu. Naknadno, liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali sporije nego prvi puta.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih osoba samo na temelju dobi. Ipak, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika (na primjer zbog mogućeg oštećenja bubrega, promjena u osjetljivosti i afinitetu neurotransmitera koje se mogu javiti u starijoj dobi). Uvijek treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu te pažljivo pratiti bolesnika u slučaju potrebe povećavanja doze.

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, općenito je potrebno razmotriti smanjivanje doze za 50%. Međutim, može biti potrebna individualna prilagodba doze zbog interindividualne varijabilnosti u klirensu.

Nedostatni su podaci o primjeni venlafaksina u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Stoga je potreban oprez, a treba razmotriti smanjivanje doze i za više od 50%. Također treba procijeniti odnos koristi i rizika liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Iako u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih je glomerularna filtracija (GF) 30-70 ml/min, dozu nije potrebno prilagođavati, potreban je oprez.

U bolesnika koji su na hemodijalizi te u onih s teškim oštećenjem bubrega (GF < 30 ml/min), potrebno je smanjiti dozu lijeka za 50%. Međutim, može biti potrebna individualna prilagodba doze zbog interindividualne varijabilnosti u klirensu.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena venlafaksina u djece i adolescenata.

Kontrolirana klinička ispitivanja, provedena u djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem, nisu pokazala djelotvornost venlafaksina niti podržala njegovu primjenu u liječenju bolesnika tih dobnih skupina (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Djelotvornost i sigurnost primjene venlafaksina u drugim indikacijama, u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, nisu ustanovljene.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Venlafaksin kapsule s produljenim oslobađanjem preporučuje se uzimati s hranom, otprilike u isto vrijeme svakog dana. Kapsule treba progutati cijele s tekućinom. Kapsula se ne smije lomiti, gnječiti, žvakati ili otapati.

Bolesnici liječeni venlafaksin tabletama mogu prijeći na liječenje venlafaksin kapsulama s produljenim oslobađanjem uz najbližnje ekvivalentno dnevno doziranje. Na primjer, ako je bolesnik do sada koristio venlafaksin tablete 37.5 mg dva puta dnevno, može prijeći na liječenje venlafaksin kapsulama s produljenim oslobađanjem u dozi od 75 mg jednom dnevno. Možda će biti potrebno individualno prilagođavanje doze.

Velafax XL kapsule s produljenim oslobađanjem sadrže pelete (šećerne kuglice) s djelatnom tvari koja se polako otpušta u probavni trakt. Dio peleta koje se ne uspiju apsorbirati, može biti vidljiv u fecesu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena venlafaksina s ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitori) je kontraindicirana zbog mogućnosti nastanka serotoninskog sindroma sa sljedećim simptomima: agitacija, tremor i hipertermija. Primjena venlafaksina ne smije započeti prije nego što prođe barem 14 dana od prekida liječenja ireverzibilnim inhibitorima MAO.

Primjenu venlafaksina se mora prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja ireverzibilnim inhibitorima MAO (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Predoziranje

Bolesnike treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov utjecaj na središnji živčani sustav (SŽS) i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja, te mogućnost štetnih interakcija s venlafaksinom, uključujući učinke depresije SŽS-a (dio 4.5). Predoziranje venlafaksinom prijavljivo je uglavnom u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (dio 4.9).

Kako bi se smanjio rizik od predoziranja, venlafaksin treba propisati u najmanjoj količini sukladno dobrom zbrinjavanju bolesnika (vidjeti dio 4.9).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresiji je pridružen povećani rizik od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije. S obzirom da do poboljšanja ne mora doći tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja, bolesnika treba pažljivo nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Kliničko iskustvo pokazuje da je rizik od suicida povećan tijekom ranih faza oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja koja se liječe venlafaksinom mogu također biti povezana s povećanim rizikom od događaja vezanih uz suicid. Osim toga, ta stanja mogu postojati istodobno s velikim depresivnim poremećajem (komorbiditet). Iste mjere opreza koje se primjenjuju kod liječenja pacijenata s velikim depresivnim poremećajem, moraju se primijeniti i pri liječenju bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima.

Bolesnici sa suicidalnim događajima u anamnezi ili oni koji prije liječenja u većoj mjeri iskazuju suicidalne misli, više su izloženi opasnosti pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida pa ih je potrebno pažljivije nadzirati tijekom liječenja. Meta analiza placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih s psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećani rizik za suicidalno ponašanje povezano s uzimanjem antidepresiva u usporedbi s uzimanjem placeba u bolesnika mlađih od 25 godina.

Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika tijekom liječenja, pogotovo onih s visokim rizikom, i to osobito u ranom stadiju liječenja i kod promjene doziranja. Bolesnike (i osobe koje o njima brinu) treba upozoriti da obrate pozornost u slučaju bilo kakvog kliničkog pogoršanja, pojave suicidalnih misli ili ponašanja i neuobičajenih promjena ponašanja. U slučaju prisutnosti navedenih simptoma potrebno je odmah potražiti medicinski savjet.

Serotoninski sindrom

Kao i pri primjeni drugih serotoninergičkih lijekova, serotoninski sindrom, potencijalno smrtonosno stanje, može se javiti pri liječenju venlafaksinom, posebno u slučaju njegove istodobne primjene s drugim tvarima koje utječu na serotoninergički sustav neurotransmisije (uključujući triptane, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina [engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], inhibitore ponovne pohrane serotonina-noradrenalina [engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI], tricikličke antidepressive, amfetamine, litij, sibutramin, gospinu travu [*Hypericum perforatum*]), opioide (kao npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), s lijekovima koji utječu na metabolizam serotonina (poput npr. inhibitora monoamino oksidaze (MAO) kao što je metilensko modriilo), s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan), ili antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene u mentalnom statusu (agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog vegetativnog sustava (tahikardija, nestabilni krvni tlak, hipertermija), neuromuskularna odstupanja (hiperrefleksija, nekoordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, proljev). Teški oblik serotoninskog sindroma je sličan neuroleptičkom malignom sindromu koji uključuje hipertermiju, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog vegetativnog sustava s mogućim brzim promjenama vitalnih znakova i mentalnog statusa.

Ako se na temelju kliničke procjene ipak odluči istodobno primijeniti venlafaksin s drugim lijekovima koji utječu na serotoninergički i/ili dopaminergički sustav neurotransmisije, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika osobito pri uvođenju terapije i povećanju doze.

Ne preporučuje se istodobna primjena venlafaksina s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan).

Glaukom uskog kuta

Zabilježena je pojava midrijaze pri primjeni venlafaksina. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti bolesnike s povišenim intraokularnim tlakom ili s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta (glaukoma zatvorenog kuta).

Krvni tlak

Kod primjene venlafaksina, obično je bio zabilježen porast krvnog tlaka ovisan o dozi. U nekim slučajevima, nakon stavljanja lijeka u promet, bili su zabilježeni slučajevi ozbiljnijeg porasta krvnog tlaka koji su zahtijevali hitno liječenje. Preporučuje se kontrola tlaka kod bolesnika koji uzimaju venlafaksin, a već postojeću hipertenziju treba kontrolirati prije početka liječenja venlafaksinom. Krvni tlak je potrebno povremeno kontrolirati nakon što se započne liječenje venlafaksinom kao i pri svakom povećanju doze. Oprez je potreban u bolesnika kod kojih se postojeća stanja mogu pogoršati porastom krvnog tlaka, kao na primjer u bolesnika s oslabljenom funkcijom srca.

Srčana frekvencija

Povećanje srčane frekvencije može se javiti osobito pri uzimanju viših doza. Oprez je potreban u bolesnika kod kojih se postojeće stanje može pogoršati porastom srčane frekvencije.

Bolesti srca i opasnost od aritmije

Primjena venlafaksina nije istraživana u bolesnika s nedavnim infarktomiokarda i nestabilnom bolesti srca. Stoga se venlafaksin, kod takvih bolesnika, mora primjenjivati s oprezom.

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi produljenja QTc intervala, „Torsade de Pointes“ (TdP), ventrikularne tahikardije i fatalne srčane aritmije pri primjeni venlafaksina, posebno kod predoziranja ili u bolesnika kod kojih su prisutni drugi rizični faktori koji mogu utjecati na produljenje

QTc intervala/TdP. Stoga se, prije liječenja venlafaksinom, treba napraviti procjena odnosa koristi i rizika uzimanja lijeka u bolesnika s povećanim rizikom od nastanka ozbiljnih srčanih aritmija ili produljenja QTc intervala.

Konvulzije

Kod primjene venlafaksina može doći do pojave konvulzija. Venlafaksin je potrebno uvoditi s oprezom u bolesnika s konvulzijama u anamnezi te je takve bolesnike potrebno pažljivo nadzirati. Terapiju treba prekinuti u slučaju pojave konvulzija.

Hiponatrijemija

Slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH, engl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*) mogu se pojaviti tijekom terapije venlafaksinom. Takva stanja se obično javljaju u hipovolemičnih ili dehidriranih bolesnika. Starije osobe, bolesnici na terapiji diureticima te ostali hipovolemični bolesnici mogu biti izloženi većem riziku nastanka hiponatrijemije.

Abnormalno krvarenje

Lijekovi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina, mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Krvarenja povezana sa SSRI i SNRI obuhvaćaju ekhimoze, hematome, epistakse i petehije pa sve do gastrointestinalnih i životno ugrožavajućih krvarenja. SSRI/SNRI, uključujući i venlafaksin, mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). U bolesnika koji se liječe venlafaksinom, povećan je rizik od krvarenja. Venlafaksin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa sklonošću krvarenju uključujući bolesnike koji uzimaju antikoagulanse i lijekove koji utječu na funkciju trombocita.

Serumski kolesterol

Klinički značajan porast serumskog kolesterola zabilježen je, u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u 5,3% bolesnika liječenih venlafaksinom u odnosu na 0,0% bolesnika koji su primali placebo tijekom najmanje 3 mjeseca. Treba razmotriti mjerenje razine kolesterola u serumu tijekom dugotrajnog liječenja venlafaksinom.

Istodobna primjena s lijekovima za gubitak tjelesne težine

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost liječenja venlafaksinom u kombinaciji s lijekovima za gubitak tjelesne težine, uključujući fentermin. Ne preporučuje se istodobna upotreba venlafaksina i lijekova za gubitak tjelesne težine. Venlafaksin nije namijenjen za liječenje povećane tjelesne težine sam niti u kombinaciji s drugim lijekovima.

Manija/hipomanija

Manija/hipomanija se može pojaviti kod malog broja bolesnika s poremećajima raspoloženja koji su uzimali antidepresive, uključujući venlafaksin. Venlafaksin treba koristiti s oprezom u bolesnika s obiteljskom ili osobnom anamnezom bipolarnog poremećaja.

Agresija

Pojava agresije zabilježena je u nekih bolesnika koji su se liječili antidepresivima, uključujući venlafaksin. Ova pojava zabilježena je osobito u vrijeme započinjanja terapije, promjene doziranja te prestanka liječenja. Venlafaksin treba oprezno koristiti u bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o agresivnom ponašanju.

Prekid liječenja

Poznato je da se učinci prekida liječenja javljaju kod antidepresiva, a ponekad ti učinci mogu biti dugotrajni i ozbiljni. U bolesnika su tijekom promjena režima doziranja venlafaksina, uključujući i tijekom prekida liječenja, primijećeni samoubojstva/suicidalne misli i agresija. Stoga bolesnike treba

pažljivo nadzirati kada se smanjuje doza ili tijekom prekida liječenja (vidjeti gore u dijelu 4.4. Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje i Agresija). Simptomi ustezanja nakon prestanka uzimanja lijeka su uobičajeni, naročito ako je prekid nastupio naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima, nuspojave vezane uz prestanka liječenja (tijekom i nakon postupnog snižavanja doze) javile su se u oko 31% bolesnika liječenih venlafaksinom i 17% bolesnika na placebo.

Rizik pojave simptoma ustezanja ovisi o različitim faktorima, uključujući trajanje liječenja, dozu i stopu smanjenja doze. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije), poremećaji sna (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, smetnje vida i hipertenzija. Uobičajeno su ti simptomi blagi do umjereni, no ipak, u nekih bolesnika mogu biti i teški. Obično nastaju u prvih nekoliko dana nakon prestanka liječenja, ali bilo je rijetkih prijava takvih simptoma i u bolesnika koji su nehotice propustili dozu lijeka. Najčešće su ti simptomi samoograničavajući i nestaju unutar 2 tjedna, iako u nekih osoba mogu trajati i duže (2-3 mjeseca ili više). Zato se, prilikom prestanka liječenja, doza postupno smanjuje kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2). U nekih bolesnika prekid liječenja može trajati više mjeseci ili dulje.

Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina se povezuje s nastankom akatizije koja je karakterizirana subjektivno neugodnim ili tjeskobnim nemir i potrebom za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju ovakve simptome, povećanje doze može biti štetno.

Suha usta

Pojava suhoće u ustima opisana je u 10% bolesnika koji su uzimali venlafaksin. Ova pojava može povećati rizik od nastanka karijesa te je potrebno savjetovati bolesnike o važnosti dentalne higijene.

Dijabetes

Liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili venlafaksinom u bolesnika koji boluju od dijabetesa može poremetiti kontrolu glikemije. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i/ili oralnih antidijabetika.

Poremećaj seksualne funkcije

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SNRI-om.

Interakcije lijeka s laboratorijskim testom

Zabilježeni su lažno pozitivni rezultati imuno testova probira za fenciklidin i amfetamin u uzorku urina bolesnika koji uzimaju venlafaksin. To je zbog nedostatka specifičnosti testova probira. Lažno pozitivni rezultati testova mogu se očekivati i nekoliko dana nakon prekida liječenja venlafaksinom. Potvrđni testovi, poput plinske kromatografije/masene spektrometrije, mogu razlikovati venlafaksin od fenciklidina i amfetamina.

Pedijatrijska populacija

Venlafaksin kapsule s produljenim oslobađanjem ne smiju se koristiti u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim ispitivanjima primjene antidepresiva u djece i adolescenata uočena je veća učestalost suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstva (agresija, oponiranje i ljutnja) u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Ako liječnik, temeljem kliničke procjene, ipak odluči primijeniti venlafaksin, bolesnika treba pažljivo nadzirati kako bi se na vrijeme uočila pojava eventualnih suicidalnih simptoma. Dodatno, nema podataka o sigurnosti dugotrajne

primjene kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te razvoja kognitivnih funkcija i ponašanja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži pomoćnu tvar Sunset Yellow (E 110) što može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori

Venlafaksin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Primjena venlafaksina može započeti najranije 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Primjenu venlafaksina mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Reverzibilni selektivni MAO-A inhibitori (moklobemid)

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, ne preporučuje se kombinacija venlafaksina s reverzibilnim i selektivnim inhibitorima MAO, poput moklobemida. Nakon liječenja reverzibilnim inhibitorima MAO, može se napraviti i razmak kraći od 14 dana prije uvođenja terapije venlafaksinom. Preporučuje se prekinuti terapiju venlafaksinom najmanje 7 dana prije početka terapije reverzibilnim inhibitorima MAO (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilni neselektivni MAO inhibitori (linezolid)

Antibiotik linezolid je slabo reverzibilan i neselektivan inhibitor MAO i ne smije se davati bolesnicima koji se liječe venlafaksinom (vidjeti dio 4.4).

Teške nuspojave zabilježene su u bolesnika koji su nedavno prekinuli terapiju inhibitorom MAO i započeli terapiju venlafaksinom, ili koji su upravo prekinuli terapiju venlafaksinom prije uvođenja inhibitora MAO. Te su nuspojave uključivale tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo lica, omaglicu i hipertermiju sa simptomima nalik neuroleptičkom malignom sindromu, te konvulzije i smrt.

Serotoninski sindrom

Kao i pri primjeni drugih serotoninergičkih lijekova, serotoninski sindrom, potencijalno smrtonosna reakcija, može se javiti i pri primjeni venlafaksina, posebno u slučaju njegove istodobne primjene s drugim lijekovima koji mogu djelovati na serotoninergičku neurotransmisiju (uključujući triptane, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, inhibitore ponovne pohrane serotonina-noradrenalina, tricikličke antidepresive, amfetamine, litij, sibutramin, gospinu travu [*Hypericum perforatum*]), opioide (kao npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, deksrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), s lijekovima koji utječu na metabolizam serotonina (poput inhibitora MAO kao što je metilensko modrilo), s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan) ili s antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ako je klinički potrebna istodobna terapija venlafaksinom i određenim selektivnim inhibitorom ponovne pohrane serotonina ili inhibitorom ponovne pohrane serotonina-noradrenalina, odnosno agonistom receptora serotonina (triptan), savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno pri uvođenju terapije i povećanju doze. Ne preporučuje se istodobna primjena venlafaksina i prekursora serotonina, poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan (vidjeti dio 4.4).

Tvari koje djeluju na središnji živčani sustav

Rizik primjene venlafaksina u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju na središnji živčani sustav nije sistematski procijenjen. Stoga se preporučuje oprez pri primjeni venlafaksina u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju na središnji živčani sustav.

Etanol

Bolesnike treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov utjecaj na SŽS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja te mogućnost štetnih interakcija s venlafaksinom, uključujući učinke depresije SZS-a.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Rizik od QTc prolongacije i/ili ventrikularne aritmije (na primjer „Torsades de pointes“) je povećan pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval. Istodobnu primjenu takvih lijekova potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Primjeri takvih lijekova su:

- Ia i III razred antiaritmika (kvinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- neki antipsihotici (tioridazin)
- neki makrolidi (eritromicin)
- neki antihistaminici
- neki kinolonski antibiotici (moksifloksacin).

Ovaj popis nije sveobuhvatan te i druge lijekove poznate po izazivanju produljenja QT intervala treba izbjegavati.

Utjecaj drugih lijekova na venlafaksin

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Farmakokinetičko ispitivanje s ketokonazolom, u bolesnika s brzim metabolizmom CYP2D6 i sporim metabolizmom CYP2D6, rezultiralo je većim površinama ispod koncentracijske krivulje venlafaksina (70% u ispitanika sa sporim i 21% u ispitanika s brzim metabolizmom) i O-desmetilvenlafaksina (33% u ispitanika sa sporim i 23% u ispitanika s brzim metabolizmom) nakon primjene ketokonazola. Istodobna primjena inhibitora CYP3A4 (primjerice atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati razine venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina.

Stoga se savjetuje oprez kod bolesnika koji istodobno uzimaju neki inhibitor CYP3A4 i venlafaksin.

Utjecaj venlafaksina na druge lijekove

Litij

Istodobnom primjenom venlafaksina i litija može doći do pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio "Serotoninski sindrom").

Diazepam

Venlafaksin nema utjecaja na farmakokinetički i farmakodinamički profil diazepama te njegovog aktivnog metabolita desmetildiazepama. Diazepam ne utječe na farmakokinetiku venlafaksina ili O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato postoji li farmakokinetička i/ili farmakodinamička interakcija s drugim benzodiazepinima.

Imipramin

Venlafaksin nije utjecao na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Pri primjeni dnevne doze od 75 mg do 150 mg venlafaksina, uočen je o dozi ovisan porast površine ispod krivulje (AUC) 2-OH-desipramina za 2,5 do 4,5 puta. Imipramin nije utjecao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato kliničko značenje ove interakcije. Kod istodobne primjene venlafaksina i imipramina, potreban je oprez.

Haloperidol

U farmakokinetičkom ispitivanju istodobne primjene venlafaksina i haloperidola, uočeno je 42%-tno smanjenje ukupnog oralnog klirensa, 70%-tni porast površine ispod koncentracijske krivulje (AUC), 88%-tni porast C_{max} haloperidola, dok je poluvrijeme eliminacije ostalo nepromijenjeno. Ovo je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika koji su istodobno liječeni venlafaksinom i haloperidolom. Nije poznato kliničko značenje ove interakcije.

Risperidon

Venlafaksin je povećao površinu ispod koncentracijske krivulje (AUC) risperidona za oko 50%, ali nije značajnije promijenio farmakokinetički profil ukupne djelatne tvari (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). Klinički značaj te interakcije nije poznat.

Metoprolol

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija istodobne primjene venlafaksina i metoprolola, u zdravih dobrovoljaca, došlo je do porasta koncentracija metoprolola u plazmi za oko 30-40%, bez promjene koncentracija u plazmi njegovog aktivnog metabolita, α -hidroksimetoprolola. Nije poznat klinički značaj tog nalaza u hipertenzivnih bolesnika. Metoprolol nije promijenio farmakokinetički profil venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita O-desmetilvenlafaksina. Prilikom istodobne primjene venlafaksina i metoprolola, nužan je oprez.

Indinavir

Farmakokinetička studija indinavira i venlafaksina pokazala je 28%-tno smanjenje površine ispod koncentracijske krivulje (AUC) i 36%-tno smanjenje C_{max} indinavira. Indinavir nije utjecao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Kliničko značenje navedene interakcije nije poznato.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450

Ispitivanja *in vivo* pokazuju da je venlafaksin relativno slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin *in vivo* nije inhibirao CYP3A4 (alprazolam i karbamazepin), CYP1A2 (kofein) i CYP2C9 (tolbutamid) odnosno CYP2C19 (diazepam).

Oralni kontraceptivi

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su slučajevi neplaniranih trudnoća u žena koje su tijekom liječenja venlafaksinom uzimale oralne kontraceptive. Nema jasnih dokaza da su te trudnoće bile posljedica interakcije s venlafaksinom. Studije interakcije s hormonskim kontraceptivima nisu provedene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema primjerenih podataka o primjeni venlafaksina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Venlafaksin se ne smije davati trudnicama, osim u slučaju kad je očekivana korist za majku veća od potencijalnog rizika za dijete.

U novorođenčadi se mogu javiti simptomi ustezanja, ako se venlafaksin primjenjuje do poroda ili kratko pred porod. Kod određenog su se broja novorođenčadi, izložene venlafaksinu krajem trećeg tromjesečja trudnoće, razvile komplikacije koje su zahtijevale nazogastrično hranjenje, respiratornu potporu ili produljenu hospitalizaciju. Takve se komplikacije mogu javiti odmah nakon poroda.

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u trudnoći, a posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN). Iako nisu provedena ispitivanja o povezanosti perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta i terapije inhibitorima ponovne pohrane serotonina-noradrenalina, taj se potencijalni rizik, uz primjenu venlafaksina, ne može isključiti uzimajući u obzir mehanizam djelovanja venlafaksina (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

Sljedeći su simptomi zabilježeni u novorođenčadi čije su majke uzimale selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina/inhibitore ponovne pohrane serotonina-noradrenalina u kasnoj trudnoći: razdražljivost, tremor, hipotonija, stalno plakanje i teškoće pri sisanju ili spavanju. Ti simptomi mogu biti uzrokovani bilo serotoninergičkim djelovanjem ili simptomima izloženosti lijeku. U većini su slučajeva komplikacije primijećene odmah ili unutar 24 sata od poroda.

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivan metabolit O-desmetilvenlafaksin izlučuju se u majčino mlijeko. Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su sljedeći simptomi u određenom broju dojenčadi: plakanje, razdražljivost i poremećaj rasporeda spavanja. Simptomi konzistentni sa simptomima ustezanja po prestanku primjene venlafaksina, zabilježeni su i nakon prestanka dojenja. Budući da se ne može isključiti rizik za dojenče, treba donijeti odluku o nastavku/prestanku dojenja ili nastavku/prestanku uzimanja venlafaksina, pritom uzimajući u obzir koristi od dojenja za dijete i koristi od primjene venlafaksina za ženu.

Plodnost

U ispitivanju u kojem su i mušjaci i ženke štakora bili izloženi O-desmetilvenlafaksinu, uočena je smanjena plodnost. Važnost ovog zaključka za ljude nije poznata (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Velafax XL kapsule mogu utjecati na prosudbu, mišljenje i motoriku. Stoga bolesnike koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti na oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima (>1/10) bile su mučnina, suha usta, glavobolja i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su u daljnjem tekstu razvrstane po organskim sustavima, učestalosti i u padajućem nizu prema ozbiljnosti unutar svake kategorije učestalosti..

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), vrlo rijetko ($<1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Ne
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza* , aplastična anemija*, pancitopenija*, neutropenija*	Trombocitopenija*	
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija*		
Endokrini poremećaji				Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona*	Povišen prolaktin u krvi*	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit		Hiponatrijemija*		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Konfuzija*, depersonalizacija* , neuobičajeni snovi, nervoza, smanjen libido, agitacija*, anorgazmija	Manija, hipomanija, halucinacije, derealizacija, poremećaj orgazma, bruksizam*, apatija	Delirij*		Raz o san u i por agr
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^c , omaglica, sedacija	Akatizija*, tremor, parestezija, disgeuzija	Sinkopa, mioklonus, poremećaj ravnoteže*, pogoršana koordinacija*, diskinezija*	Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*, serotoninski sindrom*, konvulzije, distonija*	Tardivna diskinezija*	
Poremećaji oka		Poremećaj vida, poremećaj akomodacije uključujući zamućen vid, midrijaza		Glaukom zatvorenog kuta*		
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus*				Vrt
Srčani poremećaji		Tahikardija, palpitacije*		„Torsade de pointes“*, ventrikularna tahikardija* ventrikularna fibrilacija, produljeni QT interval u EKG*		Str kar (Ta kar ja)*

Krvožilni poremećaji		Hipertenzija, navale vrućine	Ortostatska hipotenzija, hipotenzija*			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		Dispneja*, zijevanje		Intersticijska bolest pluća*, plućna eozinofilija*;		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, suha usta, konstipacija	Proljev*, povraćanje	Krvarenje iz probavnog sustava*	Pankreatitis*		
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetrenih testova*	Hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza* (uključujući noćno znojenje*)	Osip, pruritus*	Urtikarija*, alopecija*, ekhimoza, angioedem*, fotosenzitivne reakcije	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, <i>Erythema multiforme*</i>		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Hipertonija		Rabdomioliza*		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Odgadanje mokrenja, urinarna retencija, polakiurija*	Urinarna inkontinencija*			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Menoragija*, metroragija*, erektilna disfunkcija ^b , poremećaj ejakulacije ^b				Pos krv
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, astenija, zimica*			Krvarenje iz mukoznih membrana*	
Pretrage		zmanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, povišene vrijednosti kolesterola u serumu			produljeno vrijeme krvarenja*	

- * Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište.
- ^a Slučajevi razmišljanja o samoubojstvu i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja venlafaksinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).
- ^b Vidjeti dio 4.4.
- ^c U kliničkim ispitivanjima incidencija glavobolje kod bolesnika koji su uzimali venlafaksin i bolesnika koji su uzimali placebo bila je slična.
- ^d Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Prekid liječenja

Prekid liječenja venlafaksinom (posebno nagli prestanak) često dovodi do pojave simptoma ustezanja. Omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), uznemirenost ili tjeskoba, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vrtoglavica, glavobolja, sindrom nalik gripi, smetnje vida i hipertenzija najčešće su zabilježene nuspojave. Općenito su te nuspojave blage do umjerene i samoograničavajuće; međutim u nekih bolesnika mogu biti teške i/ili trajati duže vrijeme. Stoga se, ako terapija venlafaksinom više nije potrebna, preporučuje postupno ukidanje terapije i smanjivanje doze venlafaksina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Međutim, u nekih se bolesnika pojavila teška agresija i suicidalne ideje kada se doza smanjila ili tijekom prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Općenito je profil nuspojava venlafaksina (u kliničkim ispitivanjima uz kontrolu placebom) u djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) bio sličan onome u odraslih bolesnika. Kao i u odraslih bolesnika, zabilježen je smanjen apetit, gubitak težine, povišen krvni tlak i povišene vrijednosti kolesterola u serumu (vidjeti dio 4.4).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima zabilježena su suicidalna razmišljanja, a i povećana učestalost neprijateljskog ponašanja i, posebno u slučaju velikog depresivnog poremećaja, samoozljeđivanja.

Kod pedijatrijskih su bolesnika posebno zabilježene sljedeće nuspojave: bol u abdomenu, uznemirenost, dispepsija, ekhimoza, epistaksa i mialgija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

U postmarketinškom praćenju predoziranja venlafaksinom zabilježena su najčešće u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće zabilježene pojave prilikom predoziranja su: tahikardija, promjene razine svijesti (od somnolencije do stanja kome), midrijaza, konvulzije i povraćanje. Ostale prijavljene pojave odnosile su se na promjene u EKG-u (kao na primjer produženi QT interval, blok grane, produljenje QRS intervala [vidjeti dio 5.1]), ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju, hipotenziju, hipoglikemiju, vrtoglavicu i smrtne slučajeve. Simptomi teškog trovanja u odraslih se mogu pojaviti nakon uzimanja približno 3 grama venlafaksina.

Prema rezultatima objavljenih retrospektivnih studija, rizik od smrtnog ishoda u slučaju predoziranja venlafaksinom veći je u odnosu na predoziranje antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), ali manji nego kod predoziranja tricikličkim antidepresivima. Epidemiološka istraživanja pokazala su da bolesnici liječeni venlafaksinom imaju veće opterećenje čimbenicima rizika od suicida u odnosu na bolesnike liječene antidepresivima iz skupine SSRI. Opseg u

kojem se povećani rizik od smrtnih ishoda može pripisati toksičnosti venlafaksina kod predoziranja, u odnosu na karakteristike bolesnika liječenih venlafaksinom, nije jasan.

Preporučeno liječenje

Teško trovanje može zahtijevati složene hitne postupke liječenja i praćenja. Zbog toga je u slučaju sumnje na predoziranje venlafaksinom preporučljivo obratiti se nacionalnom Centru za kontrolu otrovanja ili stručnjaku za otrovanja što je prije moguće.

Preporučuju se opće suportivne i simptomatske mjere; srčani ritam i vitalni znakovi moraju se pratiti. Kada postoji rizik od aspiracije, ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se primjeni ubrzo nakon ingestije ili kod simptomatskih bolesnika. Primjena aktivnog ugljena također može ograničiti apsorpciju djelatne tvari. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i eksangvinotransfuzija (*engl. exchange transfusion*) vjerojatno neće biti od koristi. Nije poznat specifični antidot za venlafaksin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Ostali antidepresivi;
ATK oznaka: N06AX16

Mehanizam djelovanja

Vjeruje se da je mehanizam antidepresivnog djelovanja venlafaksina u ljudi povezan s njegovim jačanjem djelovanja neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu. Neklinička ispitivanja pokazuju da su venlafaksin i njegov glavni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV) inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Venlafaksin također slabo inhibira i pohranu dopamina. Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju β -adrenergički odgovor i nakon akutne (jednokratne) i nakon kronične primjene lijeka. Venlafaksin i ODV vrlo su slični s obzirom na cjelokupno djelovanje na ponovnu pohranu neurotransmitera i vezanje na receptore.

Venlafaksin gotovo da nema afiniteta za muskarinske, kolinergičke, H_1 -histaminergičke ili α_1 -adrenergičke receptore u mozgu štakora *in vitro*. Farmakološka aktivnost na tim receptorima može biti povezana s raznim nuspojavama, kao što su antikolinergičke, sedativne i kardiovaskularne nuspojave zabilježene pri primjeni drugih antidepresiva.

Venlafaksin ne inhibira monoaminooksidazu (MAO).

In vitro ispitivanja su pokazala da venlafaksin skoro nema afinitet za receptore opijata ili benzodiazepina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Velike depresivne epizode

Djelotvornost venlafaksina s trenutnim oslobađanjem, kao terapije za velike depresivne epizode, pokazana je u pet randomiziranih, dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja, u trajanju od 4 do 6 tjedana, u kojima su bile primjenjivane doze do 375 mg na dan. Djelotvornost venlafaksina s produljenim oslobađanjem, kao terapije za velike depresivne epizode, utvrđena je u dva kratkoročna placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 8 i 12 tjedana, u kojima su ispitivane doze od 75 do 225 mg na dan.

U jednom dugoročnom ispitivanju odrasli izvanbolnički bolesnici, koji su odgovorili na terapiju tijekom osmotjednog otvorenog ispitivanja venlafaksina s produljenim oslobađanjem (75, 150 ili 225 mg), randomizirani su i nastavili su primati istu dozu venlafaksina s produljenim oslobađanjem ili placebo 26 tjedana kako bi se pratila pojava relapsa.

U drugom dugoročnom ispitivanju, djelotvornost venlafaksina u prevenciji rekurentnih depresivnih epizoda u razdoblju od 12 mjeseci utvrđena je u dvostruko-slijepom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih izvanbolničkih bolesnika s rekurentnim velikim depresivnim epizodama koji su tijekom zadnje depresivne epizode odgovorili na liječenje venlafaksinom (100 do 200 mg na dan, podijeljeno u dvije doze).

Generalizirani anksiozni poremećaj

Djelotvornost venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem, kao terapije za generalizirani anksiozni poremećaj, utvrđena je u odraslih izvanbolničkih bolesnika u dva osmotjedna placebo kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom (75 do 225 mg na dan), jednom šestomjesečnom placebo kontroliranom ispitivanju s fiksnom dozom (75 do 225 mg na dan) te jednom šestomjesečnom placebo kontroliranom ispitivanju s fleksibilnom dozom (37,5, 75 i 150 mg na dan).

Iako je bilo i dokaza o superiornosti venlafaksina primijenjenog u dozi od 37,5 mg na dan u odnosu na placebo, ta doza nije bila konzistentno djelotvorna kao više doze.

Socijalni anksiozni poremećaj

Djelotvornost venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem, kao terapije za socijalni anksiozni poremećaj, utvrđena je u odraslih izvanbolničkih bolesnika u četiri dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja s paralelnim skupinama bolesnika u trajanju od 12 tjedana i uz primjenu fleksibilnih doza, te u jednom dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom šestomjesečnom ispitivanju s paralelnim skupinama bolesnika, uz primjenu fiksnih/fleksibilnih doza. Bolesnici su primali doze u rasponu od 75 do 225 mg na dan. Nije bilo dokaza o većoj učinkovitosti doza od 150 do 225 mg na dan u odnosu na dozu od 75 mg na dan u šestomjesečnom ispitivanju.

Panični poremećaj

Djelotvornost venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem, kao terapije za panični poremećaj, utvrđena je u dva dvostruko-slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u odraslih izvanbolničkih bolesnika s paničnim poremećajem, s agorafobijom ili bez nje. Početna doza u ispitivanjima paničnog poremećaja bila je 37,5 mg na dan tijekom 7 dana. Bolesnici su zatim primali fiksne doze od 75 ili 150 mg na dan u jednom ispitivanju te 75 ili 225 mg na dan u drugom ispitivanju.

Djelotvornost je također utvrđena u jednom dugoročnom dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama ispitanika, u kojem su ispitivane dugoročna sigurnost primjene, djelotvornost i prevencija relapsa u odraslih izvanbolničkih bolesnika koji su odgovorili na terapiju u otvorenom ispitivanju. Bolesnici su nastavili primati istu dozu venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem koju su uzimali u otvorenoj fazi ispitivanja (75, 150 ili 225 mg).

Elektrofiziologija srca

U namjenskom detaljnom QTc ispitivanju u zdravih ispitanika, venlafaksin nije produljio QT interval do klinički značajnog stupnja u suprat terapijskoj dozi od 450 mg/dan (dan kao 225 mg dvaput dnevno). Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi produljenja QTc intervala/TdP i ventrikularnih aritmija, osobito kod predoziranja ili u bolesnika s drugim faktorima rizika za produljenje QTc intervala/TdP (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 4.9.)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Venlafaksin se opsežno metabolizira, prvenstveno u svoj aktivan metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV). Srednje poluvrijeme eliminacije venlafaksina i ODV-a u plazmi je 5 ± 2 sati, odnosno 11 ± 2 sati. Koncentracije venlafaksina i ODV-a u stanju ravnoteže postižu se unutar 3 dana od oralne primjene višestrukih doza. Kinetika venlafaksina i ODV-a je linearna u rasponu doze od 75 mg do 450 mg na dan.

Apsorpcija

Najmanje 92% venlafaksina apsorbira se nakon primjene jednostrukih oralnih doza venlafaksin tableta s trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost je 40% do 45% zbog predsistemskog metabolizma. Nakon primjene venlafaksin tableta s trenutnim oslobađanjem, venlafaksin postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata, a ODV nakon 3 sata. Nakon primjene venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem venlafaksin postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 5,5 sati, a ODV nakon 9 sati. Kad se jednake dnevne doze venlafaksina primjenjuju bilo u obliku tablete s trenutnim ili kapsule s produljenim oslobađanjem, apsorpcija je sporija pri primjeni kapsule s produljenim oslobađanjem, ali je volumen apsorpcije isti kao i pri primjeni tablete s trenutnim oslobađanjem. Hrana ne utječe na bioraspoloživost venlafaksina i ODV-a.

Distribucija

Primijenjen u terapijskim koncentracijama venlafaksin i njegov metabolit ODV se minimalno vežu na proteine u humanoj plazmi (27%, odnosno 30%). Volumen raspodjele venlafaksina u stanju ravnoteže je $4,4\pm 1,6$ l/kg nakon intravenske primjene.

Biotransformacija

Venlafaksin se opsežno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da do biotransformacije venlafaksina u njegov glavni aktivni metabolit ODV dolazi putem CYP2D6. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da se venlafaksin metabolizira i u manje aktivni metabolit N-desmetilvenlafaksin putem CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da venlafaksin slabo inhibira CYP2D6. Venlafaksin nije inhibirao CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4.

Eliminacija

Venlafaksin i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju bubrezima. Oko 87% doze venlafaksina izlučuje se urinom unutar 48 sati bilo u obliku nepromijenjenog venlafaksina (5%), nekonjugiranog metabolita ODV (29%), konjugiranog metabolita ODV (26%) ili drugih manjih neaktivnih metabolita (27%). Srednji klirens venlafaksina iz plazme u stanju ravnoteže je $1,3\pm 0,6$ l/h/kg, a metabolita ODV $0,4\pm 0,2$ l/h/kg.

Posebne populacije

Dob i spol

Dob i spol ispitanika nisu značajno utjecali na farmakokinetiku venlafaksina i njegovog metabolita ODV.

CYP2D6 ekstenzivni/spori metabolizatori

Koncentracije venlafaksina u plazmi bile su više u bolesnika sa sporim metabolizmom CYP2D6 nego u onih s ubrzanim metabolizmom. Budući da je ukupna izloženost (AUC) venlafaksinu i ODV-u slična i u bolesnika s ubrzanim i u onih sa sporim metabolizmom, nema potrebe za primjenom različitih doza u te dvije skupine.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blažim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) te u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), poluvrijeme eliminacije venlafaksina i ODV-a produljeno je u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Smanjen je oralni klirens i venlafaksina i ODV-a.

Zabilježene su značajne razlike između pojedinačnih ispitanika. Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U dijaliziranih ispitanika poluvrijeme eliminacije venlafaksina produljeno je za oko 180%, a klirens smanjen za oko 57% u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega, dok je poluvrijeme eliminacije ODV-a produljeno za oko 142%, a klirens smanjen za oko 56%. Dozu je potrebno prilagoditi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te u onih u kojih je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovi ispitivanja provedenih na štakorima i miševima, nema dokaza o karcinogenezi venlafaksina. Venlafaksin nije bio mutagen u širokom rasponu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, zabilježeno je smanjenje težine kod mladunčadi štakora, porast broja mrtvo-okoćenih štakora kao i povećan broj uginule mladunčadi tijekom prvih 5 dana laktacije. Uzrok tih uginuća nije poznat. Ti su se učinci javili pri primjeni doza od 30 mg/kg na dan, odnosno 4 puta većih od humane dnevne doze od 375 mg venlafaksina (na osnovi mg/kg). Doza pri kojoj nisu zabilježeni takvi rezultati bila je 1,3 puta veća od humane doze. Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Smanjen fertilitet zabilježen je u ispitivanju u kojem su i mužjaci i ženke štakora bili izloženi ODV-u. Ta je izloženost bila oko 1 do 2 puta veća od humane izloženosti dozi venlafaksina od 375 mg na dan. Značaj ovog saznanja za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Velafax XL 75 mg kapsule:

Sadržaj kapsule:

šećerne kuglice
hidroksipropilceluloza
izopropilni alkohol
hidroksipropilmetilceluloza
Surelease E-7-19030
talk

Tijelo kapsule:

natrijev laurilsulfat
želatina

boje:

Sunset yellow (E110)
Quinoline yellow (E104)
titanijev dioksid (E171)

Velafax XL 150 mg kapsule:

Sadržaj kapsule:

šećerne kuglice
hidroksipropilceluloza
izopropilni alkohol
hidroksipropilmetilceluloza
Surelease E-7-19030
talk

Tijelo kapsule:

natrijev laurilsulfat
želatina

boje:

Sunset yellow (E110)
Quinoline yellow (E104)
Patent blue (E131)
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 kapsula u (PVC/Al) blister pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Velafax XL 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-901756988
Velafax XL 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-031711835

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. rujna 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. veljače 2024.