

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Velaxin 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Velaxin 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Velaxin 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Jedna kapsula obsahuje 37,5 mg venlafaxínu (vo forme 42,42 mg venlafaxínium-chloridu).

Velaxin 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Jedna kapsula obsahuje 75 mg venlafaxínu (vo forme 84,84 mg venlafaxínium-chloridu).

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Jedna kapsula obsahuje 150 mg venlafaxínu (vo forme 169,68 mg venlafaxínium-chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním obsahujú 36 mg sodíka v jednej kapsule (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Velaxin 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 3 s nepriehľadnou oranžovou hlavou a priehľadným, bezfarebným telom, ktoré obsahujú 109,55 mg okrovožltých obalených a bielych neobalených peliet.

Velaxin 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti č. 2 s nepriehľadnou červenou hlavou a priehľadným, bezfarebným telom, ktoré obsahujú 219,08 mg okrovožltých obalených a bielych neobalených peliet.

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 0EL s nepriehľadnou červenou hlavou a priesvitným, bezfarebným telom, ktoré obsahujú 438,15 mg okrovožltých obalených a bielych neobalených peliet.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba epizód veľkej depresie.
- Prevencia relapsu epizód veľkej depresie.
- Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy.
- Liečba sociálnej úzkostnej poruchy.
- Liečba panickej poruchy s alebo bez agorafóbie.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epizódy veľkej depresie

Odporúčaná začiatková dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na začiatkovú dennú dávku 75 mg, sa môže dávka zvyšovať do maximálnej dávky 375 mg denne. Zvyšovanie dávok sa môže vykonávať v intervale 2 alebo viac týždňov. Dávky sa môžu zvyšovať aj v kratších intervaloch, ak je to klinicky odôvodnené s ohľadom na závažnosť symptómov, avšak odstup nesmie byť kratší ako 4 dni.

Vzhľadom k výskytu nežiaducich reakcií závislých od dávky, sa má dávka zvýšiť len po klinickom posúdení (pozri časť 4.4). Má sa podávať najnižšia účinná dávka.

Pacienti sa majú liečiť dostatočne dlhý čas, zvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Priebeh liečby sa má pravidelne vyhodnocovať individuálne. Dlhodobejšia liečba môže byť tiež vhodná ako prevencia relapsu epizód veľkej depresie. Vo väčšine prípadov je odporúčaná dávka pre prevenciu relapsu epizód veľkej depresie rovnaká ako pre liečbu práve prebiehajúcej epizódy.

Liečba antidepresívami má pokračovať po dobu najmenej 6 mesiacov po ustúpení príznakov.

Generalizovaná úzkostná porucha

Odporúčaná začiatková dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na začiatkovú dennú dávku 75 mg, sa môže dávka zvyšovať do maximálnej dávky 225 mg denne. Zvyšovanie dávok sa má vykonávať v dvoch a viac týždňových intervaloch.

Vzhľadom k výskytu nežiaducich reakcií závislých od dávky, sa má dávka zvýšiť len po klinickom posúdení (pozri časť 4.4). Má sa podávať čo najnižšia účinná dávka.

Pacienti sa majú liečiť dostatočne dlhý čas, zvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Priebeh liečby sa má pravidelne vyhodnocovať individuálne.

Sociálna anxiózná porucha

Odporúčaná začiatková dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Nie je dokázané, že by vyššie dávky poskytl lepší účinok.

Avšak v individuálnych prípadoch, u pacientov ktorí neodpovedajú na začiatkovú dávku 75 mg/deň, je možné zvážiť zvýšenie dávok až do maximálnej dávky 225 mg denne. Zvyšovanie dávok sa môže vykonávať v 2 a viac týždňových intervaloch.

Vzhľadom k výskytu nežiaducich reakcií závislých od dávky, sa má dávka zvýšiť len po klinickom posúdení (pozri časť 4.4). Má sa podávať najnižšia účinná dávka.

Pacienti sa majú liečiť dostatočne dlhý čas, zvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Priebeh liečby sa má pravidelne vyhodnocovať individuálne.

Panická porucha

Odporúča sa podávať dennú dávku 37,5 mg venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním počas 7 dní.

Po uplynutí tejto doby sa má dávka zvýšiť na 75 mg denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na túto dávku, môžu byť prospešné vyššie dávky až do maximálnej dávky 225 mg denne. Zvyšovanie dávok sa môže vykonávať v 2 a viac týždňových intervaloch.

Vzhľadom k výskytu nežiaducich reakcií závislých od dávky, sa má dávka zvýšiť len po klinickom posúdení (pozri časť 4.4). Má sa podávať najnižšia účinná dávka.

Pacienti sa majú liečiť dostatočne dlhý čas, zvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Priebeh liečby sa má pravidelne vyhodnocovať individuálne.

Starší ľudia

Pri podávaní starším pacientom nie je ich vek dôvodom pre úpravu dávky. U starších pacientov je napriek tomu potrebná opatrnosť (napríklad vzhľadom k možnosti poruchy funkcie obličiek, potenciálneho výskytu zmien citlivosti neurotransmiterov a afinity v súvislosti so starnutím). Vždy je nutné podávať najnižšiu účinnú dávku, a pokiaľ je potrebné ju zvýšiť, musia byť pacienti pod starostlivým dohľadom.

Prechod liečby

Pacienti užívajúci venlafaxín v tabletách s okamžitým uvoľňovaním môžu prejsť na liečbu kapsulami s predĺženým uvoľňovaním s najbližšou ekvivalentnou dennou dávkou. Napríklad liečba venlafaxínom v tabletách s okamžitým uvoľňovaním podávaných v dávke 37,5 mg dvakrát denne sa môže zmeniť na podávanie kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v dávke 75 mg raz denne. Niekedy môže byť potrebné upraviť dávku individuálne.

Pediatrická populácia

Venlafaxín sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim.

Kontrolované klinické štúdie vykonané u detí a dospievajúcich s veľkou depresívnou poruchou nepreukázali účinnosť liečby a nie sú odôvodnením pre použitie venlafaxínu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Účinnosť a bezpečnosť venlafaxínu v iných indikáciách u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene možno vo všeobecnosti zvážiť 50 % zníženie dávky. Kvôli interindividuálnej variabilite hodnoty klírensu u jednotlivých pacientov je však potrebný individuálny prístup pri stanovení dávok.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje. Odporúča sa opatrnosť a zvážiť podávanie dávok znížených o viac ako 50 %. U týchto pacientov je potrebné zvážiť pomer potenciálneho prínosu a rizika liečby.

Porucha funkcie obličiek

Aj keď u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR) v rozpätí 30 – 70 ml/min nie je nutné upravovať dávky, odporúča sa opatrnosť. Dávky je potrebné znížiť o 50 % u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min). Vzhľadom k interindividuálnej variabilite hodnôt klírensu medzi jednotlivými pacientmi môže byť nutný individuálny prístup pri stanovení dávok.

Symptómy z vysadenia zaznamenané po prerušení liečby venlafaxínom

Je potrebné sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby. Pred ukončením liečby venlafaxínom sa má dávka postupne znižovať najmenej počas 1 alebo 2 týždňov, aby sa znížilo riziko príznakov z vysadenia (pozri časti 4.4 a 4.8). Čas potrebný na postupné znižovanie dávky a miera zníženia dávky však môžu závisieť od dávky, dĺžky liečby a od konkrétneho pacienta. U niektorých pacientov môže byť potrebné ukončovať liečbu veľmi pomaly, v priebehu mesiacov alebo aj dlhšie. Ak sa aj napriek tomu vyskytnú neznesiteľné príznaky pri znižovaní dávky alebo pri ukončení liečby, má sa zvážiť pokračovanie liečby s predtým predpísanou dávkou. Následne môže lekár začať so znižovaním dávky, avšak s nižšou rýchlosťou.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa, aby sa kapsuly venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním užívali s jedlom približne v rovnakom čase každý deň. Kapsuly sa musia prehltnúť celé s tekutinou a nie rozdeliť, drviť, hrýzť ani rozpúšťať vo vode.

Venlafaxín kapsuly s predĺženým uvoľňovaním obsahuje guľôčky, z ktorých sa v zažívacom trakte pomaly uvoľňuje liečivo. Nerozpustená časť týchto guľôčok sa vylúči a možno ich spozorovať v stolici.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Súbežné podávanie s ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikované z dôvodu rizika sérotonínového syndrómu s príznakmi agitácie, tremoru a prehriatia organizmu.
Liečba venlafaxínom sa nesmie začať skôr ako 14 dní po ukončení liečby ireverzibilným IMAO.
Venlafaxín sa musí vysadiť najmenej 7 dní pred začatím liečby ireverzibilným IMAO (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predávkovanie

Pacientov treba upozorniť, aby nekonzumovali alkohol vzhľadom na jeho účinky na centrálnu nervovú sústavu (CNS) a možné klinické zhoršenie psychického stavu a vzhľadom na možné nežiaduce interakcie s venlafaxínom vrátane utlmujúcich účinkov na CNS (časť 4.5). Predávkovanie venlafaxínom bolo hlásené prevažne v kombinácii s alkoholom a/alebo inými liekmi, vrátane prípadov s fatálnym následkom (časť 4.9).

Aby sa znížilo riziko predávkovania, venlafaxín sa má predpisovať v najmenších množstvách, ktoré budú zodpovedať vhodnej liečbe pacienta (pozri časť 4.9).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovaním a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nedôjde k zlepšeniu. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania. Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých sa venlafaxín predpisuje, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou majú byť dodržiavané aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti s anamnézou suicidálneho správania alebo pacienti, ktorí vykazujú významný stupeň samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto musia byť starostlivo sledovaní počas liečby. Metaanalýza placebo-kontrolovaných klinických štúdií antidepresívnych liekov u dospelých pacientov s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť tých s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávky starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Pediatrická populácia

Velaxin tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Samovražedné správanie (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a zlosť) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami, než u pacientov, ktorí boli liečení placebom. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na klinickej potrebe predsa len urobí, pacient má byť starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov. Navyše, chýbajú dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Sérotonínový syndróm

Podobne ako u iných sérotonínergických látok, potenciálne život ohrozujúci sérotonínový syndróm alebo reakcie podobné neuroleptickému malígnemu syndrómu (NMS) sa môžu vyskytnúť aj pri liečbe venlafaxínom, obzvlášť pri súbežnom užití iných sérotonínergických liečiv (vrátane triptánov, SSRI, SNRI, amfetamínov, lítia, sibutramínu, ľubovníka bodkovaného [*Hypericum perforatum*], buprenorfinu (alebo jeho kombinácie s naloxónom), fentanylu a jeho analógov, tramadolu,

dextrometorfánu, tapentadolu, petidínu, metadónu a pentazocínu), s látkami, ktoré zhoršujú sérotonínový metabolizmus (ako sú MAO-inhibítory, napr. metylénová modrá), s prekursorom sérotonínu (ako sú výživové doplnky s obsahom tryptofánu) alebo s antipsychotikami alebo inými antagonistami dopamínu (pozri časť 4.3 a 4.5).

Medzi príznaky sérotonínového syndrómu patria zmeny mentálneho stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómna nestabilita (napr. tachykardia, nestály krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne aberácie (napr. vystupňovanie reflexov, nekoordinovanosť) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzea, vracanie, hnačka). Sérotonínový syndróm sa vo svojej najzávažnejšej forme môže podobáť na neuroleptický malígny syndróm, ktorý zahŕňa hypertermiu, svalovú rigiditu, autonómnu nestabilitu s možnými rýchlymi výkyvmi známk života a zmenami duševného stavu.

Ak je súbežná liečba venlafaxínom a inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať sérotonínergický a/alebo dopamínergický neurotransmiterový systém, klinicky opodstatnená, odporúča sa dôkladné monitorovanie pacienta, obzvlášť na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

Súbežné použitie venlafaxínu s prekursorom sérotonínu (ako sú doplnky s obsahom tryptofánu) sa neodporúča.

Glaukóm s úzkym uhlom

Pri užívaní venlafaxínu sa môže vyskytnúť mydriáza. Odporúča sa preto, aby pacienti so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacienti, u ktorých je riziko glaukómu s úzkym uhlom (glaukóm so zatvoreným uhlom), boli pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Krvný tlak

Pri užívaní venlafaxínu sa môže často, v závislosti od dávky, prejavovať zvýšenie krvného tlaku. V niektorých prípadoch sa pri postmarketingovom sledovaní pozorovalo závažné zvýšenie krvného tlaku vyžadujúce okamžitú liečbu. U všetkých pacientov preto treba sledovať, či sa u nich nevyskytne hypertenzia a už existujúcu hypertenziu treba regulovať ešte pred začiatkom liečby. Krvný tlak treba pravidelne sledovať po začatí liečby a pri zvýšení dávky. Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by základné ochorenie mohlo zhoršiť zvýšený krvný tlak, napríklad u pacientov s poruchou srdcovej funkcie.

Srdcová frekvencia

Zvýšenie srdcovej frekvencie sa môže vyskytnúť najmä pri podávaní vyšších dávok. Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých zvýšená srdcová frekvencia môže zhoršiť základné ochorenie.

Ochorenia srdca a riziko arytmie

Podávanie venlafaxínu sa nehodnotilo u pacientov, ktorí v nedávnej dobe prekonali infarkt myokardu alebo majú nestabilné srdcové ochorenie. Preto sa u týchto pacientov má liek používať s opatrnosťou.

Počas postmarketingového sledovania sa zaznamenali prípady predĺženia QTc, *Torsade de Pointes* (TdP), ventrikulárna tachykardia a srdcové arytmie v súvislosti s používaním venlafaxínu, zvlášť pri predávkovaní alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi pre QTc predĺženie/TdP. Pred podaním venlafaxínu pacientom s vysokým rizikom srdcovej arytmie alebo predĺženia QTc je potrebné zvážiť pomer rizika a benefitu (pozri časť 5.1).

Kŕče

Pri liečbe venlafaxínom sa môžu vyskytnúť kŕče. Podobne, ako pri iných antidepresívach, sa má venlafaxín u pacientov s anamnézou kŕčov zavádzať opatrne a pod starostlivým lekárskeym dohľadom. Liečba sa musí prerušiť u každého pacienta, u ktorého sa vyskytne epileptický záchvat.

Hyponatriémia

Pri liečbe venlafaxínom sa môžu vyskytnúť prípady hyponatriémie a/alebo syndrómu nedostatočnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Tieto príznaky boli najčastejšie zaznamenané

u pacientov s depléciou objemu alebo u dehydratovaných pacientov. Zvýšené riziko výskytu týchto prípadov možno predpokladať u starších pacientov, pacientov užívajúcich diuretiká a u pacientov s depléciou objemu rôzneho pôvodu.

Abnormálne krvácanie

Lieky, ktoré inhibujú vychytávanie sérotonínu, môžu spôsobiť zníženie funkcie krvných doštičiek. Prípady krvácania, ktoré súviseli s užívaním SSRI a SNRI sa prejavili vo forme od ekchymóz (krvácania do kože a slizníc), hematómov, epistaxy a petechií až po gastrointestinálne a život ohrozujúce krvácanie. U pacientov užívajúcich venlafaxín môže byť zvýšené riziko krvácania. Tak ako v prípade iných látok, ktoré inhibujú spätné vychytávanie sérotonínu, venlafaxín sa má podávať s opatrnosťou pacientom so zvýšeným rizikom vzniku krvácania, vrátane pacientov užívajúcich antikoagulanciá a inhibítory krvných doštičiek.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8).

Sérový cholesterol

Klinicky významné zvýšenie sérového cholesterolu sa zaznamenalo u 5,3 % pacientov liečených venlafaxínom a u 0,0 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo počas najmenej 3 mesiacov v placebom kontrolovanej klinickej štúdii. Pri dlhodobej liečbe treba zvážiť kontrolovanie sérových hladín cholesterolu.

Súbežné podávanie s liekmi znižujúcimi telesnú hmotnosť

Bezpečnosť a účinnosť liečby venlafaxínom v kombinácii s liekmi na redukciu telesnej hmotnosti, vrátane fentermínu, neboli stanovené. Súbežné podávanie venlafaxínu a liekov na zníženie telesnej hmotnosti sa neodporúča. Venlafaxín samotný, alebo v kombinácii s inými liekmi, nie je indikovaný na zníženie telesnej hmotnosti.

Mánia/hypománia

Mánia/hypománia sa môžu vyskytnúť u malej skupiny pacientov trpiacich poruchami nálad, ktorí užívajú antidepresíva, vrátane venlafaxínu. Podobne, ako u iných antidepresív, venlafaxín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s bipolárnou poruchou v anamnéze alebo v rodinnej anamnéze.

Agresia

U malej skupiny pacientov, ktorí užívajú antidepresíva, vrátane venlafaxínu, sa môže vyskytnúť agresia. Tento výskyt sa zaznamenal na začiatku liečby, pri zmenách dávky a pri skončení liečby. Podobne, ako pri iných antidepresívach, sa venlafaxín má používať s opatrnosťou u pacientov s agresiou v anamnéze.

Ukončenie liečby

Je dobre známe, že pri antidepresívach sa vyskytujú príznaky z vysadenia a niekedy môžu byť tieto príznaky zdĺhavé a závažné. Pri zmenách v dávkovacom režime venlafaxínu vrátane prerušenia liečby sa u pacientov pozorovali samovraždy/samovražedné myšlienky a agresia. Preto majú byť pacienti počas znižovania dávky alebo počas ukončovania liečby starostlivo sledovaní (pozri vyššie v časti 4.4 – Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie a Agresia). Ak sa liečba ukončí, abstinenčné príznaky sú časté, najmä ak je ukončenie liečby náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa zaznamenali nežiaduce udalosti pri ukončení liečby (počas znižovania dávky alebo po vysadení) približne u 31 % pacientov liečených venlafaxínom a u 17 % pacientov užívajúcich placebo.

Riziko abstinenčných príznakov môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby a dávky použitej v liečbe a od rýchlosti znižovania dávky. Medzi najčastejšie hlásené reakcie patria závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, triaška, bolesť hlavy, poruchy zraku a hypertenzia. Vo všeobecnosti sú tieto symptómy mierne až stredne závažné; no u niektorých pacientov môže byť ich intenzita závažná. Zvyčajne sa vyskytujú počas niekoľkých prvých dní po prerušení liečby, ale vyskytli sa aj veľmi zriedkavé hlásenia o týchto príznakoch u pacientov, ktorí neúmyselne vynechali

dávku. Tieto symptómy sú vo všeobecnosti prechodné a zvyčajne spontánne vymiznú do dvoch týždňov, hoci u niektorých pacientov môžu pretrvávať aj dlhšie (2 – 3 mesiace alebo dlhšie). Preto sa odporúča, aby sa pri ukončovaní liečby dávky venlafaxínu znižovali postupne v priebehu niekoľkých týždňov alebo mesiacov, a to v závislosti od potrieb pacienta (pozri časť 4.2). U niektorých pacientov môže vysadzovanie trvať mesiace alebo aj dlhšie.

Sexuálna dysfunkcia

Inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SNRI.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie venlafaxínu je spojené so vznikom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívne nepríjemným alebo úzkostným nepokojom a potrebou hýbať sa, často spojenej s neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Tieto príznaky sa najčastejšie vyskytujú počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinuli tieto príznaky, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sucho v ústach

Sucho v ústach sa zaznamenalo u 10 % pacientov liečených venlafaxínom. Týmto môže dochádzať k zvýšenému riziku vzniku zubných kazov a preto treba pacientov upozorniť na dôležitosť dodržiavania ústnej hygieny.

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI alebo venlafaxínom ovplyvniť kompenzáciu diabetu. Dávky inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík môže byť potrebné upraviť.

Interakcia liek-laboratórne testy

U pacientov užívajúcich venlafaxín boli hlásené falošne pozitívne výsledky skriningového vyšetrenia moču na fencyklidín (PCP) a amfetamín. Je to z dôvodu nedostatočnej špecifickosti tohto skriningového vyšetrenia. Falošne pozitívne výsledky možno očakávať po dobu niekoľkých dní po ukončení liečby venlafaxínom. Potvrdzujúce skúšky, ako je plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria, rozlíšia venlafaxín od PCP a amfetamínu.

Sodík

Velaxin 37,5 mg a 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním obsahujú 36 mg sodíka v kapsule, čo zodpovedá 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

Ireverzibilné neselektívne MAO

Venlafaxín sa nesmie používať v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi inhibítormi MAO. Venlafaxín sa nesmie podať skôr ako 14 dní po ukončení liečby ireverzibilným neselektívnym inhibítorom MAO. Venlafaxín sa musí vysadiť najmenej 7 dní pred začatím liečby ireverzibilným neselektívnym inhibítorom MAO (pozri časti 4.3 a 4.4).

Reverzibilný selektívny inhibítor MAO-A (moklobemid)

Vzhľadom k existujúcemu riziku vzniku sérotonínového syndrómu sa kombinácia venlafaxínu s reverzibilným selektívnym inhibítorom MAO, napr. moklobemidom, neodporúča. Pred začiatkom liečby venlafaxínom sa môže vysadiť reverzibilný selektívny inhibítor MAO v odstupe kratšom ako 14 dní. Odporúča sa, aby sa liečba venlafaxínom ukončila najmenej 7 dní pred začiatkom liečby reverzibilným inhibítorom MAO (pozri časť 4.4).

Reverzibilný neselektívny inhibítor MAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabý reverzibilný a neselektívny inhibítor MAO a nemá sa podávať

pacientom liečených venlafaxínom (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov, u ktorých sa nedávno vysadil inhibítor MAO a začala sa liečba venlafaxínom alebo ktorí skončili liečbu venlafaxínom pred začatím liečby inhibítorom MAO. Tieto reakcie zahŕňali tremor, myoklonus, diaforézu, nauzeu, vracanie, návaly, závraty a hypertenziu so znakmi podobnými malígnemu neuroleptickému syndrómu, záchvaty a smrť.

Sérotonínový syndróm

Podobne, ako pri iných sérotonínergických látkach, pri užívaní venlafaxínu môže vzniknúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri jeho súbežnom užívaní s inými látkami, ktoré pôsobia na systém sérotonínergického neurotransmiteru (vrátane triptánov, inhibítorov SSRI, SNRI, amfetamínov, lítia, sibutramínu, ľubovníka bodkovaného [*Hypericum perforatum*], buprenorfinu (alebo jeho kombinácie s naloxónom), fentanylu a jeho analógov, tramadolu, dextrometorfanu, tapentadolu, petidínu, metadónu a pentazocínu), s liečivami, ktoré ovplyvňujú metabolizmus sérotonínu (ako sú inhibítory MAO, napr. metylénová modrá), s prekursorami sérotonínu (napr. doplnky obsahujúce tryptofán) alebo s antipsychotikami alebo inými dopamínovými antagonistami (pozri časti 4.3 a 4.4).

Ak je z klinického hľadiska odôvodnené súbežne podávať venlafaxín s inými liekmi, ktoré môžu mať vplyv na sérotonínergický a/alebo dopamínergický neurotransmiterový systém, odporúča sa starostlivo sledovať pacienta, zvlášť počas iniciálnej fázy liečby a počas zvyšovania dávok. Súbežné užívanie venlafaxínu s prekursorami sérotonínu (napríklad s doplnkami obsahujúcimi tryptofán) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky pôsobiace na CNS

Riziko podávania venlafaxínu v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi na CNS nebolo systematicky hodnotené. z týchto dôvodov sa pri súbežnom podávaní venlafaxínu s liekmi pôsobiacimi na CNS vyžaduje opatrnosť.

Etanol

Pacientov treba upozorniť, aby nekonzumovali alkohol vzhľadom na jeho účinky na CNS a možné klinické zhoršenie psychického stavu a vzhľadom na možné nežiaduce interakcie s venlafaxínom vrátane utlmujúcich účinkov na CNS.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Riziko predĺženia QTc intervalu a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. TdP) sa zvyšuje pri súbežnom užívaní iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu takýchto liekov (pozri časť 4.4).

Medzi príslušné skupiny liekov patria:

- antiarytmiká triedy Ia a III (napr. chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín)
- niektoré makrolidy (napr. erytromycín)
- niektoré antihistaminiká
- niektoré chinolónové antibiotiká (napr. moxifloxacín)

Vyššie uvedený zoznam liekov nie je úplný a je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu iných jednotlivých liekov, o ktorých je známe, že signifikantne predlžujú QT interval.

Účinok iných liekov na venlafaxín

Ketokonazol (inhibítor CYP3A4)

Výsledkom farmakokinetickej štúdie vplyvu ketokonazolu u extenzívnych (EM) a slabých (PM) metabolizérov za katalýzy CYP2D6 boli vyššie hodnoty AUC venlafaxínu (70 % u EM a 21 % u PM) a O-demetylvenlafaxínu (33 % u EM a 23 % u PM). Súbežné užívanie inhibítorov CYP3A4 (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín) a venlafaxínu môže viesť ku zvýšeniu hladín venlafaxínu

a O-demetylvenlafaxínu. Preto je potrebná opatrnosť, ak sa pacient lieči súbežne inhibítorom CYP3A4 a venlafaxínom.

Účinok venlafaxínu na iné lieky

Lítium

Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a lítia sa môže vyskytnúť sérotonínový syndróm (pozri Sérotonínový syndróm)

Diazepam

Venlafaxín nemá žiadny vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti diazepam a jeho aktívneho metabolitu, demetyldiazepamu. Nezdá sa, že diazepam ovplyvňuje farmakokinetiku buď venlafaxínu, alebo O-demetylvenlafaxínu. Nie je známe, či existuje akákoľvek farmakokinetická a/alebo farmakodynamická interakcia s inými liekmi zo skupiny benzodiazepínov.

Imipramín

Venlafaxín neovplyvňuje farmakokinetiku imipramínu a 2-OH-imipramínu. Pri podávaní venlafaxínu v dávke 75 mg až 150 mg denne sa zistilo 2,5 až 4,5-násobné zvýšenie AUC pre 2-OH-desipramín v závislosti od dávky. Imipramín neovplyvňuje farmakokinetiku venlafaxínu a O-demetylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a imipramínu sa odporúča opatrnosť.

Haloperidol

Farmakokinetická štúdia s haloperidolom ukázala pokles celkového perorálneho klírensu o 42 %, zvýšenie AUC o 70 %, zvýšenie $C_{\max}$ o 88 %, zatiaľ čo biologický polčas haloperidolu sa nezmenil. Toto treba brať do úvahy u pacientov liečených súbežne venlafaxínom a haloperidolom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Risperidón

Venlafaxín zvýšil hodnotu AUC risperidónu o 50 %, ale nezmenil významne farmakokinetický profil celkovej aktívne pôsobiacej substancie (risperidón plus 9-hydroxyrisperidón). Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Metoprolol

Súbežné podávanie venlafaxínu a metoprololu zdravým dobrovoľníkom vo farmakokinetickej interakčnej štúdii s obidvoma liekmi malo za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií metoprololu približne o 30 – 40 % bez zmeny plazmatických koncentrácií jeho aktívneho metabolitu, alfa-hydroxymetoprololu. Klinický význam tohto zistenia u hypertenzných pacientov nie je známy. Metoprolol neovplyvnil farmakokinetický profil venlafaxínu ani jeho aktívneho metabolitu, O-demetylvenlafaxínu. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní venlafaxínu a metoprololu.

Indinavir

Pri farmakokinetickej štúdii s indinavirom sa zistilo zníženie AUC o 28 % a zníženie $C_{\max}$ o 36 % pre indinavir. Indinavir nemal žiadny vplyv na farmakokinetické vlastnosti venlafaxínu a O-demetylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Lieky metabolizované izoenzymami cytochrómu P450

In vivo štúdie naznačujú, že venlafaxín je relatívne slabý inhibítor CYP2D6. Venlafaxín *in vivo* neinhiboval CYP3A4 (alprazolam a karbamazepín), CYP1A2 (kofeín) a CYP2C9 (tolbutamid) alebo CYP2C19 (diazepam).

Perorálne kontraceptíva

V post-marketingových sledovaniach boli hlásené nechcené tehotenstvá u žien, ktoré užívali perorálne kontraceptíva súbežne s venlafaxínom. Neexistuje žiadny dôkaz, že tieto tehotenstvá boli výsledkom liekovej interakcie s venlafaxínom. Nerobila sa žiadna interakčná štúdia s hormonálnymi kontraceptívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní venlafaxínu u gravidných žien.

Štúdie u zvierat ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Venlafaxín sa môže podať gravidným ženám len ak očakávaný prínos prevýši akékoľvek možné riziko.

Podobne ako pri iných inhibítoroch spätného vychytávania sérotonínu (SSRI/SNRI), u novorodencov sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky, ak sa venlafaxín užíva až do doby tesne pred pôrodom.

U niektorých novorodencov, ktorí boli vystavení účinkom venlafaxínu v poslednej fáze tretieho trimestra, sa vyskytli komplikácie vyžadujúce enterálnu výživu, podporu dýchania alebo predĺženú hospitalizáciu. Takéto komplikácie môžu vzniknúť hneď po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Aj keď sa v žiadnych štúdiách neskúmal vzťah medzi PPHN a užívaním blokátorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu, potenciálne riziko vzniku PPHN pri používaní venlafaxínu nemôže byť vylúčené vzhľadom na mechanizmus účinku podobný so SSRI (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Nasledovné symptómy sa môžu pozorovať u novorodencov, ak matka v poslednom štádiu gravidity užívala SSRI/ SNRI: podráždenosť, tremor, hypotónia, pretrvávajúci plač a problémy pri saní alebo spánku. Tieto symptómy sa môžu vyskytnúť v dôsledku sérotonínergických účinkov alebo aj symptómov expozície. Vo väčšine prípadov sa tieto komplikácie objavia hneď alebo do 24 hodín po pôrode.

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4, 4.8).

Dojčenie

Venlafaxín a jeho aktívny metabolit, O-demetylvenlafaxín, sa vylučujú do materského mlieka.

V postmarketingových hláseniach po uvedení na trh boli popísané prípady dojčiat, ktoré prejavovali nadmerný plač, podráždenosť a poruchy spánku. Symptómy zodpovedajúce vysadeniu venlafaxínu boli hlásené aj po ukončení dojčenia. Riziko pre dojčatá nie je možné vylúčiť. z týchto dôvodov je pri rozhodovaní, či pokračovať/prerušiť dojčenie, alebo či pokračovať/prerušiť terapiu Velaxinom tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním, nutné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

Fertilita

V štúdií bola pozorovaná znížená fertilita ako u samcov, tak aj u samíc potkanov vystavených účinku O-desmetylvenlafaxínu. Relevancia týchto zistení pre ľudí nie je známa (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Každý psychoaktívny liek môže nepriaznivo ovplyvniť úsudok, uvažovanie a motorické schopnosti. Preto každého pacienta je potrebné upozorniť, že jeho schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje je znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené ako veľmi časté (> 1/10) v klinických štúdiách boli nauzea, sucho v ústach, bolesť hlavy a potením (vrátane nočného potením).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú rozdelené podľa orgánových systémov, kategórie frekvencie a zostupného poradia zdravotnej závažnosti v rámci každej kategórie frekvencie.

Podľa frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Orgánový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				agranulocytóza*, aplastická anémia*, pancytopenia*, neutropénia*	trombocytopénia*	
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia*		
Poruchy endokrinného systému				syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu* (SIADH)	zvýšená hladina prolaktínu v krvi*	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla		hyponatriémi a*		
Psychické poruchy	Insomnia	zmätenosť*, depersonalizácia*, nezvyčajné sny, nervozita, znížené libido, agitovanosť*, anorgazmia	mánia, hypománia, halucinácie, derealizácia (odvrat od skutočnosti), nezvyčajný orgazmus, bruxizmus*, apatia	delírium*		samovražedné myšlienky a suicidálne správanie ^a , agresivita ^b
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy* ^c , závraty, sedácia	akatízia*, tremor, parestézia, dyzgeúzia	synkopa, myoklónia, porucha rovnováhy*, narušená koordinácia*, dyskinéza*	neuroleptický malígny syndróm (NMS)*, sérotonínový syndróm*, kŕče, dystónia*	tardívna dyskinéza*	
Poruchy oka		poruchy videnia, poruchy akomodácie, vrátane rozmazaného videnia, mydriáza		glaukóm s uzavretým uhlom*		
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus*				vertigo
Poruchy srdca, srdcovej		tachykardia, palpitácie*		Torsade de Pointes*,		stresová kardiomyo

činnosti				komorová tachykardia*, komorová fibrilácia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme*		patia (takotsubo kardiomyopatia)*
Poruchy ciev		hypertenzia, návaly tepla	ortostatická hypotenzia, hypotenzia*			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe*, zívanie		intersticiálna choroba pľúc*, pľúcna eozinofília*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, suchosť v ústach zápcha	hnačka*, vracanie	gastrointestinálne krvácanie*	pankreatitída*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálne výsledky testu funkcie pečene*	hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	hyperhidróza* (vrátane nočného potenia)*	vyrážky, pruritus*	urtikária*, alopecia*, ekchymóza, angioedém*, fotosenzitívne reakcie	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia		rabdomyolýza*		
Poruchy obličiek a močových ciest		sťažený začiatok močenia, retencia moču, polakizúria*	inkontinencia moču*			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		menoragia*, metroragia*, erektilná dysfunkcia ^b , ťažkosti s ejakuláciou ^b				popôrodné krvácanie ^d
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia, zimnica*			slizničné krvácanie*	

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		úbytok telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu v krvi			predĺžený čas krvácania*	
--	--	--	--	--	--------------------------------	--

* Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh.

^a Prípady samovražedných myšlienok a správania boli hlásené počas liečby venlafaxínom alebo včasne po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

^b Pozri časť 4.4.

^c v združených klinických štúdiách bol výskyt bolesti hlavy pri venlafaxíne podobný ako pri placebe.

^d Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

Ukončenie liečby

Ukončenie liečby venlafaxínom (najmä pokiaľ je náhle) vedie často k abstinenčným príznakom. Medzi najčastejšie zaznamenané reakcie patria závraty, poruchy zmyslov (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, vertigo, bolesť hlavy, chrípkový syndróm, poruchy zraku a hypertenzia. Vo všeobecnosti sú tieto udalosti mierne až stredne závažné a spontánne vymiznú; u niektorých pacientov však môžu byť závažné a/alebo trvať dlhšie. Preto sa odporúča, ak už liečba venlafaxínom nie je potrebná, liek postupne vysadiť znížením denných dávok. U niektorých pacientov však došlo k silnej agresii a samovražedným myšlienkam, keď sa dávka znížila alebo počas vysadzovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti bol profil nežiaducich reakcií pri podávaní venlafaxínu (v placebom kontrolovaných klinických štúdiách) u detí a dospievajúcich (vek 6 – 17 rokov) podobný profilu zistenému u dospelých. Podobne, ako u dospelých, boli pozorované znížená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, zvýšený krvný tlak a zvýšená hladina cholesterolu v sére (pozri časť 4.4).

V pediatrických klinických štúdiách sa pozorovala nežiaduca reakcia suicidálne myšlienky.

Zaznamenalo sa tiež viac správ o výskyte nepriateľského správania a zvlášť pri veľkej depresívnej poruche, sebapoškodenie.

U pediatrických pacientov sa pozorovali predovšetkým nasledovné nežiaduce reakcie: bolesť brucha, agitácia, dyspepsia, ekchymóza, epistaxa a myalgia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Z postmarketingových skúseností bolo predávkovanie venlafaxínom hlásené prevažne v kombinácii s alkoholom a/alebo inými liekmi, vrátane prípadov s fatálnym následkom. Najčastejšie hlásené udalosti v súvislosti s predávkovaním zahŕňali tachykardiu, zmeny stavu vedomia (od ospalosti po kómu), mydriázu, kŕče a vracanie. Ďalšie hlásené udalosti zahŕňali elektrokardiografické zmeny (napr. predĺženie QT intervalu, blokáda ramienka, predĺženie QRS komplexu [pozri časť 5.1]), ventrikulárnu tachykardiu, bradykardiu, hypotenziu, vertigo a úmrtie. U dospelých sa môžu vyskytnúť príznaky závažnej otravy po užití približne 3 gramov venlafaxínu.

Publikované retrospektívne štúdie uvádzajú, že predávkovanie venlafaxínom môže byť spojené so zvýšeným rizikom fatálnych následkov v porovnaní s antidepresívami SSRI, avšak riziko je nižšie ako v prípade tricyklických antidepresív. Epidemiologické štúdie ukázali, že pacienti liečení venlafaxínom majú vyššiu záťaž samovražedných rizikových faktorov v porovnaní s pacientmi so SSRI. Nie je jasné, do akej miery možno nález zvýšeného rizika fatálnych následkov pripísať

toxicite venlafaxínu pri predávkovaní, a naopak, do akej miery to súvisí s niektorými charakteristikami pacientov liečených venlafaxínom.

Odporúčaná liečba

Závažná otrava môže vyžadovať komplexnú urgentnú liečbu a monitorovanie. Preto sa v prípade podozrenia na predávkovanie v spojení s venlafaxínom odporúča ihneď kontaktovať Národné toxikologické informačné centrum.

Odporúča sa vykonať všeobecné podporné a symptomatické opatrenia, musí sa monitorovať srdcový rytmus a vitálne funkcie. Ak je riziko aspirácie, neodporúča sa vyvolať vracanie. Výplach žalúdka môže byť indikovaný, ak sa vykoná krátko po užití, alebo v prípade, že má pacient príznaky otravy. Podanie aktívneho uhlia môže tiež obmedziť vstrebávanie liečiva. Nie je pravdepodobné, že forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfúzia a výmenná transfúzia budú mať prospešný účinok. Nie je známe špecifické antidotum venlafaxínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, antidepresíva, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX16

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že mechanizmus antidepresívneho účinku venlafaxínu sa u ľudí spája s potencovaním jeho neurotransmitterovej aktivity v centrálnom nervovom systéme. Predklinické štúdie dokázali, že venlafaxín a jeho hlavný metabolit, O-desmetylvenlafaxín (ODV), sú inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu. Venlafaxín tiež mierne inhibuje vychytávanie dopamínu.

Venlafaxín a jeho aktívny metabolit znižujú β -adrenergickú odpoveď po jeho akútnom (jednorazovom) ako aj chronickom podávaní. Venlafaxín a ODV sú veľmi podobné vzhľadom k ich celkovému pôsobeniu na spätné vychytávanie neurotransmitterov a väzbe na receptory.

Venlafaxín nemá v skutočnosti žiadnu afinitu *in vitro* k muskarínovému, cholinergickému, H_1 -histamínergickému alebo α_1 -adrenergickému receptoru v mozgu potkanov. Farmakologická aktivita u týchto receptorov môže byť spojená s rôznymi vedľajšími účinkami – anticholinergický, sedatívny a kardiovaskulárny – pozorovanými u iných antidepresív.

Venlafaxín nevykazuje žiadny inhibičný účinok na monoaminoxidázu (MAO).

Štúdie *in vitro* ukázali, že venlafaxín nemá v skutočnosti žiadnu afinitu k receptorom citlivým na opiáty alebo benzodiazepín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Epizódy veľkej depresie

Účinnosť venlafaxínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním pri liečbe epizód veľkej depresie bola demonštrovaná v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných krátkodobých klinických štúdiách trvajúcich od 4 do 6 týždňov, s dávkami do 375 mg denne.

Účinnosť venlafaxínu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním sa stanovila v dvoch placebom kontrolovaných krátkodobých klinických štúdiách, trvajúcich 8 a 12 týždňov, s rozpätím dávok od 75 do 225 mg/deň.

V jednej dlhodobej štúdii boli dospelí ambulantní pacienti, u ktorých sa zaznamenávala odpoveď na liečbu v 8 týždňovej otvorenej štúdii s venlafaxínom s predĺženým uvoľňovaním (dávka 75, 150 alebo 225 mg), randomizovaní do skupín, v ktorých sa pokračovalo podávaním rovnakej dávky alebo sa podávalo placebo, štúdia pokračovala 26 týždňov, a pozorovalo sa, či nastane relaps.

V druhej dlhodobej štúdii bola účinnosť venlafaxínu pri prevencii rekurencie depresívnych epizód počas 12 mesiacov stanovená pomocou dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie u dospelých ambulantných pacientov s rekurentnými epizódami veľkej depresie, ktorí odpovedali na liečbu venlafaxínom (100 až 200 mg denne, v režime dvoch dávok denne) pri poslednej epizóde depresie.

Generalizovaná anxiózna porucha

Účinnosť venlafaxínu podávaného vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe generalizovanej anxiózne poruchy (GAD) sa stanovila v dvoch 8-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách s fixnou dávkou (75 až 225 mg denne), v jednej 6-mesačnej, placebom kontrolovannej štúdii s fixnou dávkou (75 až 225 mg denne) a v jednej 6-mesačnej, placebom kontrolovannej štúdii s flexibilnou dávkou (37,5; 75 a 150 mg denne) u dospelých ambulantných pacientov.

Aj keď sa dokázala prevaha v porovnaní s placebom aj pri dávke 37,5 mg denne, táto dávka nebola taká účinná ako vyššie dávky.

Sociálna anxiózna porucha

Účinnosť venlafaxínu podávaného vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe sociálnej anxiózne poruchy bola demonštrovaná v štyroch dvojito zaslepených 12-týždňových multicentrických, placebom kontrolovaných klinických štúdiách s flexibilnými dávkami a s paralelnou skupinou a v jednej dvojito zaslepenej 6-mesačnej placebom kontrolovannej štúdii s paralelnými skupinami a fixnou/flexibilnou dávkou u dospelých ambulantných pacientov. Pacienti užívali dávky v intervale 75 až 225 mg denne. V 6-mesačnej štúdii v skupine s podávanými dávkami od 150 do 225 mg denne nebola dokázaná vyššia účinnosť ako v skupine s podávanou dávkou 75 mg denne.

Panická porucha

Účinnosť venlafaxínu podávaného vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v liečbe panickej poruchy sa stanovila v dvoch dvojito zaslepených, 12-týždňových, multicentrických, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých ambulantných pacientov s panickou poruchou s agorafóbiou alebo bez nej. Počiatočná dávka v štúdiách s panickou poruchou bola 37,5 mg denne počas 7 dní. Potom pacienti dostávali fixné dávky 75 alebo 150 mg denne v jednej štúdii a 75 alebo 225 mg denne v druhej štúdii.

Účinnosť sa tiež stanovila v jednej dlhodobej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovannej štúdii s paralelnými skupinami zameranej na dlhodobú bezpečnosť, účinnosť a prevenciu relapsu u dospelých ambulantných pacientov, ktorí odpovedali na otvorenú liečbu. Pacienti ďalej pokračovali v užívaní rovnakej dávky venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním, ktorú dostávali už predtým na konci otvorenej fázy (75, 150 alebo 225 mg).

Srdcová elektrofyziológia

V špecializovanej detailnej QTc štúdii u zdravých jedincov venlafaxín v supratherapeutickej dávke 450 mg/deň (podávaný ako 225 mg dvakrát denne) nepredĺžil QT interval do akejkoľvek klinicky relevantnej miery. Po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady predĺženia QTc/TdP a ventrikulárnej arytmie, najmä pri predávkovaní alebo u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre predĺženie QTc/TdP (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Venlafaxín sa extenzívne metabolizuje, primárne na aktívny metabolit, O-demetylvenlafaxín (ODV). Stredná $\pm$ SD hodnota biologického polčasu venlafaxínu je (5 ± 2) hodiny a ODV (11 ± 2) hodiny. Rovnovážne koncentrácie venlafaxínu a ODV sa dosahujú za 3 dni po opakovanom perorálnom podaní. Venlafaxín a ODV preukazujú v intervale dávok 75 až 450 mg denne lineárnu kinetiku.

Absorpcia

Po jednorazovom perorálnom podaní liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním sa venlafaxín absorbuje najmenej z 92 %. Absolútna biologická dostupnosť je 40 až 45 % v dôsledku presystémového metabolizmu. Po podaní venlafaxínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním sa dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie venlafaxínu za 2 hodiny a ODV za 3 hodiny. Po podaní venlafaxínu vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním sa dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie venlafaxínu za 5,5 hodiny a ODV za 9 hodín. Pokiaľ sa podávajú rovnaké dávky venlafaxínu v tabletách s okamžitým uvoľňovaním alebo v kapsulách s predĺženým uvoľňovaním, kapsuly s predĺženým uvoľňovaním preukazujú nižšiu rýchlosť, avšak rovnaký stupeň absorpcie ako tablety s okamžitým uvoľňovaním. Príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť venlafaxínu ani ODV.

Distribúcia

Venlafaxín a ODV sa pri terapeutických koncentráciách minimálne viažu na ľudské plazmatické proteíny (27 % venlafaxínu a 30 % ODV). Distribučný objem venlafaxínu po intravenóznom podaní je v rovnovážnom stave $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Biotransformácia

Venlafaxín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Štúdie *in vitro* a *in vivo* ukazujú, že venlafaxín sa transformuje na hlavný aktívny metabolit, ODV, prostredníctvom CYP2D6. Podľa *in vitro* a *in vivo* štúdií sa predpokladá, že sa venlafaxín metabolizuje na minoritný, menej účinný metabolit N-demetylvenlafaxín prostredníctvom CYP3A4. V štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa ukázalo, že venlafaxín je slabým inhibítorom CYP2D6. Venlafaxín neinhiboval CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4.

Eliminácia

Venlafaxín a jeho metabolity sa vylučujú primárne obličkami. Približne 87 % podanej dávky venlafaxínu sa vylúči močom počas 48 hodín buď ako nezmenený venlafaxín (5 %), nekonjugovaný ODV (29 %), konjugovaný ODV (26 %) alebo ostatné minoritné inaktívne metabolity (27 %). Priemerný $\pm$ SD rovnovážny plazmatický klírens venlafaxínu je $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg a ODV $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

Vek a pohlavie pacienta neovplyvňujú významne farmakokinetické vlastnosti venlafaxínu a ODV.

CYP2D6 silní/slabí metabolizátori

U pacientov so slabým metabolizmom katalyzovaným CYP2D6 sú vyššie koncentrácie venlafaxínu v plazme ako u pacientov so silným metabolizmom. Pretože celková expozícia (AUC) venlafaxínu a ODV je podobná u oboch skupín pacientov, nie sú potrebné rozdielne dávkovacie režimy.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s Child-Pughovým skóre a (mierna porucha funkcie pečene) a Child-Pughovým skóre B (stredne závažná porucha funkcie pečene) mali predĺžené biologické polčasy venlafaxínu v porovnaní s normálnymi pacientmi. Hodnoty perorálneho klírensu boli znížené pre venlafaxín, aj pre ODV. Zaznamenal sa vysoký stupeň variability medzi pacientmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov na dialýze bol polčas eliminácie venlafaxínu predĺžený približne o 180 % a klírens znížený o 57 % v porovnaní so zdravými pacientmi, zatiaľ čo polčas eliminácie ODV bol predĺžený približne o 142 % a klírens znížený o 56 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu je potrebné upraviť dávky (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie s venlafaxínom u myši a potkanov nedokázali karcinogézu. Pri širokom spektre vykonaných testov *in vitro* a *in vivo* nebola dokázaná mutagenita venlafaxínu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách bola zistená u potomstva potkanov znížená hmotnosť, zvýšený počet mŕtvo narodených potomkov a zvýšenie úmrtnosti počas prvých 5 dní laktácie. Príčina týchto úmrtí nie je známa. Tieto účinky sa pozorovali pri dávkach 30 mg/kg/deň, čo je 4-násobok dávky 375 mg venlafaxínu pre ľudských pacientov (mg/kg). Dávka, ktorá nevyvolávala žiadne účinky na plod, zodpovedala 1,3-násobku dávky pre ľudských pacientov. Potenciálne riziko týchto zistení pre ľudí nie je známe.

Znížená fertilita sa pozorovala v štúdiu u samčiek aj samičiek potkanov vystavených ODV. Táto expozícia bola približne 1 až 2-násobná v porovnaní s dávkou venlafaxínu 37,5 mg/deň používanou u ľudí. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Velaxin 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

mikrokryštalická celulóza

chlorid sodný

etylcelulóza

mikronizovaný mastenec

dimetikón

chlorid draselný

kopovidón

koloidný bezvodý oxid kremičitý

xantánová guma

žltý oxid železitý (E172)

Kapsula: tvrdá želatínová kapsula CONI-SNAP-3

želatína, žltý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), erytrozín (E127), oxid titaničitý (E171).

Velaxin 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

mikrokryštalická celulóza

chlorid sodný

etylcelulóza

mikronizovaný mastenec

dimetikón

chlorid draselný

kopovidón

koloidný bezvodý oxid kremičitý

xantánová guma

žltý oxid železitý (E172)

Kapsula: tvrdá želatínová kapsula CONI-SNAP-2

želatína, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

mikrokryštalická celulóza

chlorid sodný

etylcelulóza

mikronizovaný mastenec

dimetikón

chlorid draselný

kopovidón

koloidný bezvodý oxid kremičitý

xantánová guma

žltý oxid železitý (E172)

Kapsula: tvrdá želatínová kapsula CONI-SNAP-0EL

želatína, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Velaxin 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

28, 30 alebo 56 kapsúl v PVC/PVDC//Al blistri, papierová skladačka.

Velaxin 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

28, 30 alebo 56 kapsúl v PVC/PVDC//Al blistri, papierová skladačka.

Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

28, 30 alebo 56 kapsúl v PVC/PVDC//Al blistri, papierová skladačka.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

Velaxin 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním:	30/0246/07-S
Velaxin 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním:	30/0247/07-S
Velaxin 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním:	30/0248/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. júla 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. novembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023