

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Velaxin 37,5 mg tablety

Velaxin 50 mg tablety

Velaxin 75 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Velaxin 37,5 mg tablety

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

Velaxin 50 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 50 mg venlafaxínu (vo forme 56,56 mg venlafaxínium-chloridu).

Velaxin 75 mg tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta Velaxinu 37,5 mg obsahuje 84,93 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta Velaxinu 50 mg obsahuje 113,24 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta Velaxinu 75 mg obsahuje 169,86 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Velaxin 37,5 mg tablety

Biele, alebo takmer biele tablety guľatého tvaru, ploché, so skoseným okrajom, bez vône alebo takmer bez vône s vytlačeným „E 741“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 8 mm a jej výška je približne 3,1 mm.

Velaxin 50 mg tablety

Biele, alebo takmer biele tablety guľatého tvaru, ploché, so skoseným okrajom, bez vône alebo takmer bez vône s vytlačeným „E 742“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 9 mm a jej výška je približne 3,3 mm.

Velaxin 75 mg tablety

Biele, alebo takmer biele tablety guľatého tvaru, ploché, so skoseným okrajom, bez vône alebo takmer bez vône s vytlačeným „E 743“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 10 mm a jej výška je približne 3,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba epizód veľkej depresie.
- Na prevenciu znovuoobjavenia sa epizód veľkej depresie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epizódy veľkej depresie

Odporúčaná začiatková dávka venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním je 75 mg/deň v dvoch alebo troch čiastkových dávkach podaných s jedlom. Ak pacienti nereagujú na počiatočnú dávku 75 mg/deň dávka sa môže zvýšiť až na maximálnu dávku 375 mg/deň. Zvýšenie dávok môže byť vykonané v intervale 2 týždne a viac. Ak je to vzhľadom na závažnosť príznakov klinicky zdôvodnené, dávka sa môže zvyšovať v častejších intervaloch, ale nie menej ako 4 dni.

Keďže pri použití tabliet Velaxinu nie je možné získať 75 mg dennú dávku v troch rozdelených dávkach, má sa v tomto prípade použiť iný liek obsahujúci 25 mg venlafaxínu.

Vzhľadom na riziko od dávky závislých nežiaducich účinkov, dávka sa má zvýšiť až po klinickom vyhodnotení (pozri časť 4.4). Najnižšia účinná dávka má byť udržiavaná.

Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhú dobu, zvyčajne niekoľko mesiacov alebo aj dlhšie. Liečba sa má pravidelne prehodnocovať, a to na individuálnom základe. Dlhodobá liečba môže byť vhodná na prevenciu výskytu veľkých depresívnych epizód (MDE). Vo väčšine prípadov je odporúčaná dávka pri prevencii výskytu MDE rovnaká, ako sa používa pri súčasnej epizóde.

Liečba antidepresívami má pokračovať najmenej šesť mesiacov po ústupe príznakov ochorenia.

Starší ľudia

Špecifické úpravy dávky venlafaxínu na základe samotného veku pacienta sa nepovažujú za nevyhnutné. Pri liečbe starších pacientov je však potrebná opatrnosť (napr. z dôvodu možnosti poruchy obličiek, možnosti zmeny v neurotransmiterovej citlivosti a afinity spôsobenej vekom). Vždy sa má použiť najnižšia účinná dávka a ak je nutné zvýšenie dávky, pacientov je treba pozorne sledovať.

Pediatrická populácia

Venlafaxín sa neodporúča používať u detí a dospelujúcich.

Kontrolované klinické štúdie u detí a dospelujúcich s veľkou depresívnou poruchou nepreukázali účinnosť a nepodporujú používanie venlafaxínu u týchto pacientov (pozri časť 4.4 a 4.8).

Účinnosť a bezpečnosť venlafaxínu pre iné indikácie u detí a dospelujúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou pečene, je potrebné zvážiť zníženie dávky o 50 %. Avšak vzhľadom na interindividuálnu variabilitu v klírense, môže byť žiaduca individualizácia dávky.

Existujú obmedzené údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Odporúča sa opatrnosť a má sa zvážiť zníženie dávky o viac ako 50 %. Potenciálny prínos má byť porovnaný s rizikom v liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Hoci žiadna úprava dávky nie je nutná u pacientov s glomerulárnou filtráciou (GFR) medzi 30 – 70 ml/min., odporúča sa opatrnosť. U pacientov, ktorí potrebujú hemodialýzu a u pacientov so závažnou poruchou obličiek (GFR < 30 ml/min), sa má dávka znížiť o 50 %. Kvôli individuálnej variabilite v klírense u týchto pacientov môže byť potrebná individuálna úprava dávky.

Príznaky z vysadenia pozorované po prerušení liečby venlafaxínom

Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby. Ak sa ukončuje liečba venlafaxínom, dávka má byť postupne redukovaná počas obdobia minimálne jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko

vzniku symptómov z vysadenia (pozri časť 4.4 a časť 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 po znížení dávky alebo po prerušení liečby objavia neznesiteľné symptómy, potom sa má zvážiť pokračovanie v predošlej predpísanej dávke. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale táto má byť redukovaná pomalšie a miernejšie.

Zmena liekovej formy

Pacienti liečení venlafaxínom tabletami s okamžitým uvoľňovaním môžu prejsť na venlafaxín kapsuly s predĺženým uvoľňovaním s najbližšou ekvivalentnou dennou dávkou. Napríklad liečba 37,5 mg tabletami venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne môže byť nahradená 75 mg kapsulami venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne. Môže byť potrebná individuálna úprava dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať venlafaxín tablety s okamžitým uvoľňovaním s jedlom, každý deň približne v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežná liečba ireverzibilnými inhibítormi monoaminooxidázy (IMAO) je kontraindikovaná kvôli riziku sérotonínového syndrómu s príznakmi ako nepokoj, tras a hypertermia. Venlafaxín sa nesmie podať počas 14 dní po ukončení liečby ireverzibilnými IMAO. Venlafaxín sa musí vysadiť najmenej 7 dní pred začatím liečby ireverzibilnými IMAO (pozri časť 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, sebaopoškodzovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva do nástupu zjavnej remisie. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých pár alebo viac týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Je všeobecnou klinickou skúsenosťou, 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 udalostí súvisiacich so samovraždou. Navyše, tieto stavy môžu byť pridružené k epizódam veľkej depresívnej poruchy. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa preto majú dodržiavať aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti, ktorí majú v anamnéze udalosti súvisiace so samovraždou, a pacienti, u ktorých sa pred začatím liečby prejavuje vyššia miera samovražedných predstáv, sú vystavení väčšiemu riziku samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto musia byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýzy placebo kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých

pacientov s psychickými poruchami ukázali zvýšené riziko samovražedného správania pri antidepresívach v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Dôkladné sledovanie pacientov a najmä tých vysoko rizikových, má byť spojené s terapiou týmto liekom, najmä na začiatku liečby a následných zmenách dávok. Pacientov (a ich opatrovateľov) je potrebné upozorniť na potrebu sledovať výskyt akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyklých zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa takéto príznaky objavia.

Pediatrická populácia

Velaxin sa nemá používať v liečbe detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Samovražedné správanie (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a nepriateľské správanie (hlavne agresivita, protichodné správanie a hnev) boli častejšie pozorované v klinických štúdiách u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom. Ak sa napriek tomu, aj na základe klinického stavu, rozhodne lekár pre liečbu, pacient musí byť starostlivo monitorovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov. Navyše, chýbajú dlhodobé bezpečnostné údaje 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 prekursorami sérotonínu (ako sú výživové doplnky s obsahom tryptofánu) alebo s antipsychotikami alebo inými antagonistami dopamínu (pozri časť 4.3 a 4.5).

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu (napr. agitovanosť, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, labilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne aberácie (napr. hyperreflexia, 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 známkov 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 znížiť dávku alebo prerušiť liečbu v závislosti od závažnosti symptómov.

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

Glaukóm s úzkym uhlom

Mydriáza sa môže vyskytnúť ako príznak užívania venlafaxínu. Odporúča sa, aby pacienti so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacienti s rizikom akútneho glaukómu s úzkym uhlom (so zatvoreným uhlom) boli pozorne sledovaní.

Krvný tlak

Pri liečbe venlafaxínom bolo často hlásené zvýšenie krvného tlaku, závislé od dávky. V niektorých prípadoch bolo v postmarketingových sledovaniach zaznamenané závažné zvýšenie krvného tlaku, vyžadujúce okamžitú liečbu. Všetci pacienti musia byť starostlivo monitorovaní na vysoký krvný tlak a existujúca hypertenzia musí byť kontrolovaná pred začatím liečby. Krvný tlak sa má pravidelne prehodnocovať, po začatí liečby a po zvýšení dávky. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorých

základné ochorenie by sa mohlo zhoršiť zvýšením krvného tlaku, napríklad u pacientov s porušenou funkciou srdca.

Frekvencia srdca

Môže sa vyskytnúť zvýšenie srdcovej frekvencie, najmä pri vyšších dávkach. Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by zvýšenie srdcovej frekvencie mohlo zhoršiť základné ochorenie.

Ochorenie srdca a riziko arytmie

Venlafaxín nebol hodnotený u pacientov s anamnézou nedávno prekonaného infarktu myokardu alebo nestabilným ochorením srdca. Preto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Z postmarketingových sledovaní používania venlafaxínu boli hlásené prípady predĺženia QTc, *Torsade de Pointes* (TdP), ventrikulárna tachykardia a fatálne srdcové arytmie, najmä pri predávkovaní alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi pre vznik predĺženia QTc/TdP. Pred predpísaním venlafaxínu pacientom s vysokým rizikom závažnej srdcovej arytmie alebo predĺženia QTc sa musí zhodnotiť pomer rizika a prínosu liečby (pozri časť 5.1).

Kŕče

Pri liečbe venlafaxínom sa môžu vyskytnúť kŕče. Rovnako ako u všetkých antidepresív, venlafaxín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou kŕčov a týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať. Liečba sa má ukončiť u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú epileptické záchvaty.

Hyponatriémia

Pri liečbe venlafaxínom sa môžu vyskytnúť prípady hyponatriémie a/alebo syndrómu nedostatočnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Tieto boli najčastejšie hlásené u pacientov trpiacich depléciou objemu alebo u dehydrovaných pacientov. U starších pacientov, pacientov užívajúcich diuretiká, a pacientov s depléciou objemu existuje vyššie riziko výskytu týchto udalostí.

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. Riziko krvácania môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich venlafaxín. Rovnako ako aj u iných inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu, venlafaxín sa má podávať opatrne pacientom so zvýšeným rizikom vzniku krvácania, vrátane pacientov užívajúcich antikoagulancia 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

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách v trvaní aspoň 3 mesiace bolo u 5,3 % pacientov liečených venlafaxínom zaznamenané klinicky významné zvýšenie hladín sérového cholesterolu, kým u pacientov liečených placebom bolo zvýšenie zaznamenané u 0,0 % pacientov. V prípade dlhodobej liečby je potrebné zvážiť meranie hladiny sérového cholesterolu.

Súbežné podávanie s liekmi na zníženie telesnej hmotnosti

Bezpečnosť a účinnosť liečby venlafaxínom v kombinácii s liekmi na zníženie telesnej hmotnosti, vrátane fentermínu, nebola stanovená. Súbežné podávanie venlafaxínu s liekmi 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 môže objaviť u malej časti pacientov s poruchami nálady, ktorí užívajú antidepresíva, vrátane venlafaxínu. Rovnako ako u ostatných antidepresív, venlafaxín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou alebo rodinnou anamnézou bipolárnej poruchy.

Agresia

Agresia sa môže vyskytnúť u malého počtu pacientov, ktorí užívali antidepresíva, vrátane venlafaxínu. Toto bolo hlásené pri začatí, zmene dávky a prerušení liečby.

Rovnako ako u ostatných antidepresív, venlafaxín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou agresie.

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). Symptómy z vysadenia sú po ukončení liečby časté, najmä ak je ukončenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce udalosti súvisiace s ukončením liečby (fáza postupného znižovania dávky a prerušenia liečby) vyskytli u približne 31 % pacientov liečených venlafaxínom a u 17 % pacientov užívajúcich placebo.

Riziko symptómov z vysadenia môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby a dávky použitej v liečbe a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené symptómy boli závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestázie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, bolesť hlavy, poruchy zraku a hypertenzia. Tieto symptómy sú zvyčajne mierne až stredne závažné, u niektorých pacientov však môžu byť závažnej intenzity. Zvyčajne sa objavujú počas prvých niekoľkých dní po prerušení liečby, ale takéto symptómy boli veľmi zriedkavo hlásené aj u pacientov, ktorí neúmyselne dávku vynechali. Vo všeobecnosti sú tieto symptómy prechodné a zvyčajne vymiznú do 2 týždňov, aj keď u niektorých jedincov môžu trvať dlhšie (2 – 3 mesiace a viac). Preto sa pri ukončení liečby odporúča, aby sa dávka venlafaxínu znižovala postupne počas niekoľkých týždňov alebo mesiacov podľa 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

Použitie venlafaxínu bolo spojené s rozvojom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívne nepríjemným alebo rušivým nepokojom a potrebou hýbať sa, často v spojení s neschopnosťou pokojne stáť alebo sedieť. S najväčšou pravdepodobnosťou sa vyskytuje počas prvých niekoľkých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinuli tieto symptómy, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sucho v ústach

Sucho v ústach bolo hlásené u 10 % pacientov liečených venlafaxínom. Toto môže zvýšiť riziko vzniku zubného kazu a pacienti majú byť poučení o význame dentálnej hygieny.

Diabetes

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

Interakcia liek-laboratórne testy

U pacientov užívajúcich venlafaxín boli hlásené falošne pozitívne výsledky skríningového vyšetrenia moču na fencyklidín (PCP) a amfetamín. Je to z dôvodu nedostatočnej špecifickosti tohto skríningového 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.

Neznášanlivosť laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Každá sila tablety Velaxinu obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilné neselektívne IMAO

Venlafaxín sa nesmie užívať v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Venlafaxín sa nesmie začať užívať po dobu najmenej 14 dní po ukončení liečby ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Liečba venlafaxínom sa musí ukončiť najmenej 7 dní pred začatím liečby ireverzibilnými neselektívnymi IMAO (pozri časť 4.3 a 4.4).

Reverzibilné selektívne inhibítory MAO-A (moklobemid)

Kvôli riziku sérotonínového syndrómu, kombinácia venlafaxínu s reverzibilnými a selektívnymi IMAO, napríklad moklobemidom, sa neodporúča. Interval medzi vysadením reverzibilného inhibítora MAO a začiatkom liečby venlafaxínom môže byť kratší ako 14 dní. Odporúča sa prerušiť liečbu venlafaxínom aspoň 7 dní pred začatím liečby reverzibilným IMAO (pozri časť 4.4).

Reverzibilné neselektívne IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabý reverzibilný a neselektívny IMAO a nemá sa podávať pacientom liečeným venlafaxínom (pozri bod 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov, ktorí nedávno ukončili liečbu IMAOI a začali užívať venlafaxín, alebo nedávno ukončili liečbu venlafaxínom pred začatím liečby IMAO. Tieto reakcie zahŕňali tras, myoklonus, potenie, nevoľnosť, vracanie, návaly horúčavy, závraty a hypertermiu s vlastnosťami podobnými neuroleptickému malígnemu syndrómu, epileptické záchvaty a smrť.

Sérotonínový syndróm

Podobne ako u iných sérotonínergických látok, pri liečbe venlafaxínom sa môže vyskytnúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri súbežnom používaní iných liekov, ktoré môžu mať vplyv na sérotonínergický neurotransmiterový systém (vrátane triptánov, 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 narušujú metabolizmus sérotonínu (ako napr. IMAO a metylénová modrá), s prekursorami sérotonínu (ako sú tryptofánové doplnky) alebo s antipsychotikami alebo inými dopamínovými antagonistami (pozri časť 4.3 a 4.4).

Ak je súbežná liečba venlafaxínom s inými liekmi, ktoré môžu mať vplyv na sérotonínergický a/alebo dopamínergický neurotransmiterový systém klinicky odôvodnená, odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Súbežné podávanie venlafaxínu s prekursorami sérotonínu (ako sú tryptofánové doplnky) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré ovplyvňujú centrálny nervový systém

Riziko užívania venlafaxínu v kombinácii s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú CNS nebolo systematicky hodnotené. Preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní venlafaxínu v kombinácii s inými liečivami, ktoré ovplyvňujú CNS.

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 (inhibitor CYP3A4)

Výsledkom farmakokinetickej štúdie s ketokonazolom u CYP2D6 rýchlych (EM) a pomalých metabolizátorov (PM) bol vyšší AUC venlafaxínu (70 % u CYP2D6 PM resp. 21 % u CYP2D6 EM subjektov) a O-desmethylvenlafaxínu (33 % u CYP2D6 PM resp. 23 % u CYP2D6 PM EM subjektov) po podaní ketokonazolu. Súbežné podávanie inhibitorov CYP3A4 (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycín) a venlafaxínu môže zvýšiť hladiny venlafaxínu a O-desmethylvenlafaxínu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak liečba zahŕňa súčasne inhibitor CYP3A4 a venlafaxín.

Účinok venlafaxínu na iné lieky

Lítium

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

Diazepam

Venlafaxín nemá žiadny účinok na farmakokinetiku a farmakodynamiku diazepam a jeho aktívneho metabolitu, desmethyldiazepam. Diazepam pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku ani venlafaxínu ani O-desmethylvenlafaxínu. Nie je známe, či je existuje farmakokinetická a/alebo farmakodynamická interakcia s inými benzodiazepínmi.

Imipramín

Venlafaxín neovplyvňuje farmakokinetiku imipramínu a 2-OH-imipramínu. Došlo k 2,5 až 4,5-násobnému na dávke závislému zvýšeniu AUC 2-OH-dezipramínu pri podávaní 75 mg až 150 mg venlafaxínu denne. Imipramín neovplyvnil farmakokinetiku venlafaxínu a O-desmethylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a imipramínu je potrebná opatrnosť.

Haloperidol

Farmakokinetická štúdia s haloperidolom preukázala 42 % zníženie celkového orálneho klírensu, 70 % zvýšenie AUC, 88 % zvýšenie C_{max} , ale žiadnu zmenu polčasu haloperidolu. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov súbežne liečených haloperidolom a venlafaxínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Risperidón

Venlafaxín zvýšil AUC risperidónu o 50 %, ale výrazne nezmenil farmakokinetický profil celkového aktívneho podielu (risperidón plus 9-hydroxyrisperidón). Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Metoprolol

Súbežné podávanie venlafaxínu a metoprololu zdravým dobrovoľníkom vo farmakokinetickej interakčnej štúdií oboch liekov viedlo k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie metoprololu o približne 30 – 40 %, bez toho, aby sa zmenili plazmatické koncentrácie jeho aktívneho metabolitu, alfa-hydroxymetoprololu. Klinický význam tohto zistenia u hypertonikov nie je známy. Metoprolol nezmenil farmakokinetický profil venlafaxínu alebo jeho aktívneho metabolitu O-desmethylvenlafaxínu. Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a metoprololu je potrebná opatrnosť.

Indinavir

Farmakokinetická štúdia s indinavirom preukázala zníženie AUC indinaviru o 28 % a zníženie C_{max} o 36 %. Indinavir neovplyvnil farmakokinetiku venlafaxínu a O-desmethylvenlafaxínu. 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 použití venlafaxínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Venlafaxín sa smie podávať tehotným ženám, len ak očakávaný prínos preváži akékoľvek možné riziko.

Tak ako u iných inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI/SNRI), môžu sa u novorodencov objaviť príznaky z vysadenia v prípade, že sa venlafaxín užíval do pôrodu alebo krátko pred narodením. U niektorých novorodencov vystavených venlafaxínu na konci tretieho trimestra sa vyvinuli komplikácie vyžadujúce kŕmenie trubicou, respiračnú podporu alebo dlhodobú hospitalizáciu. Takéto komplikácie môžu nastať bezprostredne po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas gravidity, najmä počas pokročilej gravidity, 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 užívaní venlafaxínu nemôže byť vylúčené vzhľadom na mechanizmus účinku podobný so SSRI (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Nasledujúce symptómy môžu byť pozorované u novorodencov, ak matka užívala SSRI/SNRI v neskorých štádiách gravidity: podráždenosť, tremor, hypotónia, pretrvávajúci plač, ťažkosti pri saní alebo pri spánku. Tieto príznaky môžu byť spôsobené buď sérotonínergickými účinkami alebo príznakmi expozície. Vo väčšine prípadov sú tieto komplikácie pozorované okamžite 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-desmethylvenlafaxín, 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 lieku s venlafaxínom boli hlásené aj po ukončení dojčenia. Nedá sa vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Preto je potrebné sa rozhodnúť, či pokračovať/nepokračovať v dojčení alebo pokračovať/nepokračovať v liečbe Velaxinom, pričom je potrebné vziať do úvahy prospech dojčenia pre dieťa a prospech liečby Velaxinom pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Akýkoľvek psychoaktívny liek môže zhoršiť úsudok, myslenie alebo motorické schopnosti. Preto, každý pacient, ktorý užíva venlafaxín, má byť upozornený na zmenu schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Frekvencie 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*, pancytopénia*, 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		hyponatriémia*		
Psychické poruchy	insomnia	zmätenosť*, depersonalizácia*, nezvyčajné sny, nervozita, ,	mánia, hypománia, halucinácie, derealizácia (odvrat od skutočnosti	delírium*		samovražedné myšlienky a suicidálne správanie ^a , agresivita ^b ,

		znížené libido, agitovanosť*, anorgazmia	), nezvyčajný orgazmus, bruxizmus*, apatia			
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 rozmazanéh o videnia, mydriáza		glaukóm s uzavretým uhľom*		
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus*				vertigo
Poruchy srdca, srdcovej činnosti		tachykardia, palpitácie*		<i>Torsade de Pointes</i> *, komorová tachykardia*, komorová fibrilácia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiogram*		stresová kardiomyopatia (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*, fotosenzitív	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*,		

			ne reakcie	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 (predovšetkým náhle) vedie často k vzniku príznakov z vysadenia. Závraty, senzorické poruchy (vrátane parestézií), poruchy spánku (vrátane nespavosti a abnormálnych snov), agitovanosť alebo anxieta, nauzea a/alebo vracanie, tremor, vertigo, bolesti hlavy, príznaky chrípky, poruchy zraku a hypertenzia sú najčastejšie popísané reakcie. Vo všeobecnosti sú tieto udalosti mierne až stredne ťažké a sú limitované, u niektorých pacientov však môžu byť ťažké a/alebo dlhotrvajúce. Odporúča sa preto, v prípade, že liečba venlafaxínom už nie je potrebná, pomalé ukončovanie postupným znižovaním dávky. 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

Všeobecne, profil nežiaducich reakcií venlafaxínu (v placebom kontrolovaných klinických štúdiách) u detí a dospievajúcich (vo veku 6 až 17) bol podobný profilu u dospelých. Rovnako ako u dospelých,

boli pozorované: pokles chuti do jedla, úbytok hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku a zvýšenie hladiny cholesterolu v sére (pozri bod 4.4).

V pediatrických klinických štúdiách boli pozorované nežiaduce reakcie v zmysle samovražedných predstáv. Objavili sa aj viaceré hlásenia o nepriateľstve, a najmä pri veľkých depresívnych poruchách, sebapoškodzovanie.

U pediatrických pacientov boli pozorované predovšetkým nasledovné nežiaduce reakcie: bolesť brucha, agitovanosť, dyspepsia, ekchymóza, epistaxa a myalgia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku 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 v prípade, 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 u ľudí spočíva v zosilnení neurotransmitterovej aktivity v centrálnom nervovom systéme. Predklinické štúdie ukázali, že venlafaxín a jeho hlavný metabolit O-desmetylvenlafaxín (ODV) sú inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu. Venlafaxín tiež slabo inhibuje vychytávanie dopamínu. Venlafaxín a jeho

aktívny metabolit znižuje citlivosť β -adrenergických receptorov po akútnom (jednotlivá dávka) i chronickom podávaní. Venlafaxín aj jeho metabolit O-desmetylvenlafaxín sú veľmi podobné, čo sa týka ich celkového účinku na spätné vychytávanie neurotransmiterov a viazanie sa na receptory.

Venlafaxín nemá prakticky žiadnu afinitu k muskarínovým, cholinergickým, H_1 -histamínovým alebo k α_1 -adrenergickým receptorom mozgu potkanov *in vitro*. Farmakologická aktivita týchto receptorov sa spája s rôznymi nežiaducimi účinkami (napr.: anticholinergickými, sedatívnymi a kardiovaskulárnymi), ktoré možno pozorovať u ostatných antidepresív.

Venlafaxín nepôsobí ako inhibitor monoaminoxidázy (MAO).

V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že venlafaxín nemá afinitu k opiátovým alebo benzodiazepínovým receptorom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Epizódy veľkej depresie

Účinnosť venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním pri liečbe veľkých depresívnych epizód bola dokázaná v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, krátkodobých skúškach v trvaní 4 až 6 týždňov, pri dávkach až do 375 mg/deň. Účinnosť venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe veľkých depresívnych epizód bola stanovená v dvoch placebom kontrolovaných, krátkodobých štúdiách v trvaní 8 a 12 týždňov, ktoré zahŕňali dávky v rozmedzí 75 až 225 mg/deň.

V jednej dlhodobej štúdii sa sledoval vznik relapsu počas obdobia do 26 týždňov u ambulantných dospelých pacientoch, ktorí odpovedali na 8-týždňovú otvorenú štúdiu s venlafaxínom s predĺženým uvoľňovaním (75, 150, alebo 225 mg), ktorí boli randomizovane rozdelení na pokračovanie s tými istými dávkami venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním alebo placebom.

V druhej dlhodobej štúdii bola účinnosť venlafaxínu v prevencii opakujúcich sa depresívnych epizód počas 12-mesačného obdobia stanovená v placebom kontrolovannej dvojito zaslepenej klinickej štúdii u dospelých ambulantne liečených pacientov s opakujúcimi sa veľkými depresívnymi epizódami, ktorí reagovali na liečbu venlafaxínom (100 až 200 mg/deň, rozdelených do dvoch dávok) v poslednej epizóde depresie.

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 je extenzívne metabolizovaný, a to predovšetkým na aktívny metabolit, O-desmetylvenlafaxín (ODV). Priemerný $\pm$ SD plazmatický polčas venlafaxínu a ODV je 5 ± 2 hodiny a 11 ± 2 hodiny. Rovnovážne koncentrácie venlafaxínu a ODV sa dosiahnu do 3 dní pri liečbe perorálnou viacnásobnou dávkou. Venlafaxín a ODV vykazujú lineárnu kinetiku pri dávkach v rozmedzí 75 mg až 450 mg/deň.

Absorpcia

Najmenej 92 % venlafaxínu sa absorbuje po jedinej perorálnej dávke venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním. Absolútna biologická dostupnosť je 40 % až 45 % vzhľadom na presystémový metabolizmus. Po podaní venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním, sa maximálne plazmatické koncentrácie venlafaxínu dosiahnu za 2 a ODV za 3 hodiny. Po podaní venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním sa maximálne plazmatické koncentrácie venlafaxínu dosiahnu v priebehu 5,5 hodiny a ODV za 9 hodín. Keď sa rovnaká denná dávka venlafaxínu podá buď vo forme tablety s okamžitým uvoľňovaním alebo kapsuly s predĺženým uvoľňovaním, kapsula s predĺženým uvoľňovaním sa

vstrebáva pomalšie, ale vstrebáva sa rovnaké množstvo ako pri tablete s okamžitým uvoľňovaním. Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť venlafaxínu a ODV.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Venlafaxín prechádza rozsiahlym pečevým metabolizmom. *In vitro* a *in vivo* štúdie ukazujú, že venlafaxín sa biotransformuje na jeho hlavný aktívny metabolit ODV prostredníctvom CYP2D6. *In vitro* a *in vivo* štúdie ukazujú, že venlafaxín sa metabolizuje na menší, menej aktívny metabolit, N-desmetylvenlafaxín prostredníctvom CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* štúdie ukazujú, že venlafaxín je slabým inhibítorom CYP2D6. Venlafaxín neinhibuje CYP1A2, CYP2C9 alebo CYP3A4.

Eliminácia

Venlafaxín a jeho metabolity sa vylučujú primárne obličkami. Približne 87 % z dávky venlafaxínu sa objaví v moči za 48 hodín, buď ako nezmenený venlafaxín (5 %), nekonjugovaný ODV (29 %), konjugovaný ODV (26 %), alebo ako iný menšinový neaktívny metabolit (27 %). Priemerný $\pm$ SD plazmatický rovnovážny klírens venlafaxínu je $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg a ODV je $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

Vek a pohlavie nemajú výrazný vplyv na farmakokinetiku venlafaxínu a ODV.

CYP2D6 silní/slabí metabolizátori

Plazmatické koncentrácie venlafaxínu sú vyššie u CYP2D6 slabých metabolizátorov ako u silných metabolizátorov. Vzhľadom k tomu, že celková expozícia (AUC) venlafaxínu a ODV je podobná u slabých a silných metabolizátorov, nie sú potrebné rôzne dávkovacie režimy venlafaxínu pre tieto dve skupiny.

Porucha funkcie pečene

Podľa Childa-Pugha a (mierna porucha pečevých funkcií) a Childa-Pugha B (stredne závažná porucha pečevých funkcií) u pacientov, bol polčas venlafaxínu a ODV predĺžený v porovnaní s bežnými pacientmi. Perorálny klírens venlafaxínu a ODV bol znížený. Bola pozorovaná veľká interindividuálna variabilita. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene existujú len obmedzené údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U dialyzovaných pacientov bol eliminačný polčas venlafaxínu predĺžený približne o 180 % a klírens znížený o 57 % v porovnaní s bežnými pacientmi, zatiaľ čo eliminačný polčas ODV bol predĺžený približne o 142 % a klírens znížený o 56 %. Úprava dávky je potrebná u pacientov so závažnou poruchou obličiek a u pacientov, ktorí potrebujú hemodialýzu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie s venlafaxínom na potkanoch a myšiach nepreukázali karcinogénny účinok. Venlafaxín nebol mutagénny v širokom spektre *in vitro* a *in vivo* testov.

Štúdie na zvieratách zaoberajúce sa reprodukčnou toxicitou zistili u potkanov nižšiu pôrodnú hmotnosť mláďat, vyšší počet mŕtvonarodených mláďat a zvýšenie počtu úmrtí mláďat počas prvých 5 dní laktácie. Príčina týchto úmrtí nie je známa. Tieto účinky sa vyskytli pri dávke 30 mg/kg/deň, 4-násobku dennej dávky pre človeka 375 mg venlafaxínu (v mg/kg). Dávka bez efektu na úmrtnosť mláďat potkanov bola 1,3-násobkom ľudskej dávky. Potenciálne riziko pre človeka nie je známe.

Znížená plodnosť bola pozorovaná v štúdiu, v ktorej samce aj samice potkanov boli vystavené ODV.

Táto dávka bola asi 1 až 2-násobok dávky 375 mg/deň venlafaxínu u ľudí. Význam tohto nálezu pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý
sodná soľ karboxymetylškrobu
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Velaxin 37,5 mg tablety

2 x 14, alebo 4 x 14 tabliet v bezfarebnom, priehľadnom PVC/PVDC//Al blistri, papierová škatuľka.

Velaxin 50 mg tablety

3 x 10, alebo 6 x 10 tabliet v bezfarebnom, priehľadnom PVC/PVDC//Al blistri, papierová škatuľka.

Velaxin 75 mg tablety

2 x 14, alebo 4 x 14 tabliet v bezfarebnom, priehľadnom PVC/PVDC//Al blistri, papierová škatuľka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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 tablety: 30/0457/05-S

Velaxin 50 mg tablety: 30/0458/05-S
Velaxin 75 mg tablety: 30/0459/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. decembra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. októbra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024