

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Faxiven 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
Faxiven 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Faxiven 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 75 mg venlafaksina (u obliku venlafaksinklorida).

Faxiven 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 150 mg venlafaksina (u obliku venlafaksinklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda.

Faxiven 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

Neprozirna tvrda želatinska kapsula boje mesa veličine 0 koja sadrži 2 okrugle, bikonveksne tablete s 42,43 mg venlafaksinklorida (svaka tableta sadrži 42,43 mg venlafaksinklorida), odnosno 84,86 mg venlafaksinklorida po kapsuli.

Faxiven 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

Neprozirna tvrda želatinska kapsula ljubičastocrvene boje veličine 00 koja sadrži 3 okrugle, bikonveksne tablete s 56,57 mg venlafaksinklorida (svaka tableta sadrži 56,57 mg venlafaksinklorida), odnosno 169,71 mg venlafaksinklorida po kapsuli.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Faxiven je indiciran u odraslih za:

- liječenje velikih depresivnih epizoda
- prevenciju relapsa velikih depresivnih epizoda
- liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja
- liječenje socijalnog anksioznog poremećaja
- liječenje paničnog poremećaja s agorafobijom ili bez nje

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Velike depresivne epizode

Preporučena početna doza venlafaksina s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Bolesnicima koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalno 375 mg dnevno. Povećanje doze može se provoditi u intervalima od 2 tjedna ili više. Ako

je klinički opravdano zbog težine simptoma, doza se može povećavati i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od 4 dana.

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

Bolesnike je potrebno liječiti dovoljno dugo, u pravilu nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje se treba revidirati redovito, od slučaja do slučaja. Dugotrajno liječenje može biti korisno u prevenciji relapsa velikih epizoda depresije. U većini je slučajeva preporučena doza za prevenciju relapsa jednaka dozi primijenjenoj tijekom liječenja aktualne epizode bolesti.

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

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena početna doza venlafaksina s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Bolesnicima koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalno 225 mg dnevno. Povećanje doze može se napraviti u intervalima od 2 tjedna ili više.

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

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

Socijalni anksiozni poremećaj

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

Međutim, bolesnicima koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalno 225 mg/dan. Povećanje doze može se napraviti u intervalima od 2 tjedna ili više.

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

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

Panični poremećaj

Preporučuje se primjena doze venlafaksina s produljenim oslobađanjem od 37,5 mg dnevno kroz 7 dana. Preporučena početna doza ne može se postići ovim lijekom. Preporučenu dozu od 37,5 mg jednom na dan moguće je postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži venlafaksin u potrebnoj dozi. Dozu zatim treba povećati na 75 mg dnevno. Bolesnicima koji ne reagiraju na dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalno 225 mg/dan. Povećanje doze može se napraviti u intervalima od 2 tjedna ili više.

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

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

Primjena u starijih bolesnika

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze venlafaksina u starijih osoba samo na temelju dobi. S druge strane, ipak je potreban oprez u liječenju starijih bolesnika (npr. zbog mogućeg slabljenja bubrežne funkcije te promjena u osjetljivosti i afinitetu neurotransmitera koje se mogu javiti u starijoj dobi). Uvijek treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu te pažljivo pratiti bolesnika u slučaju potrebe povećavanja doze.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena venlafaksina u djece i adolescenata.

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

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

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

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

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

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Iako u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih je glomerularna filtracija (GF) 30 – 70 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati, potreban je oprez. U bolesnika koji su na hemodijalizi te u onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GF < 30 ml/min), potrebno je smanjiti dozu lijeka za 50%. Međutim, može biti potrebna individualna prilagodba doze zbog interindividualne varijabilnosti u klirensu.

Simptomi ustezanja nakon prekida primjene venlafaksina

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja venlafaksinom. Kod prekida terapije venlafaksinom, preporučuje se postupno smanjivanje doze, kroz najmanje 1 – 2 tjedna, kako bi se umanjila mogućnost reakcija ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). U slučaju da se pri smanjenju doze ili nakon prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi za bolesnika, treba razmotriti povratak na prethodno propisanu dozu. Naknadno, liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali vrlo postupno.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

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

Bolesnici liječeni venlafaksin tabletama s trenutnim oslobađanjem mogu prijeći na liječenje s venlafaksin kapsulama s produljenim oslobađanjem uz najbližnje ekvivalentno dnevno doziranje. Na primjer, ako je bolesnik do sada koristio venlafaksin tablete 37,5 mg dva puta dnevno, može prijeći na liječenje venlafaksin kapsulama s produljenim oslobađanjem od 75 mg jednom dnevno. Možda će biti potrebno individualno prilagođavanje doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena venlafaksina s ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitori) kontraindicirana je zbog mogućnosti nastanka serotoninskog sindroma sa sljedećim simptomima: agitacija, tremor i hipertermija.
 - Primjena venlafaksina može započeti najranije 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim inhibitorima MAO.
 - Primjenu venlafaksina treba prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja ireverzibilnim inhibitorima MAO (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- **Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje**

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

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

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

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

- **Pedijatrijska populacija**

Faxiven se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim ispitivanjima primjene antidepresiva u djece i adolescenata uočena je veća učestalost suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstva (agresija, oponiranje i ljutnja) u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Ako se na temelju kliničke procjene ipak odluči primijeniti venlafaksin, bolesnika treba pažljivo nadzirati kako bi se na vrijeme uočila pojava eventualnih suicidalnih simptoma. Nema podataka o sigurnosti dugotrajne primjene u pogledu rasta, sazrijevanja, te razvoja kognitivnih funkcija i ponašanja.

- **Serotoninski sindrom**

Kao i pri primjeni drugih serotonergičkih lijekova, serotoninski sindrom i reakcije slične neuroleptičkom malignom sindromu (NMS), potencijalno smrtonosne nuspojave, mogu se javiti pri

liječenju venlafaksinom, posebno u slučaju njegove istodobne primjene s drugim serotonergičkim lijekovima (uključujući triptane, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina [engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], inhibitore ponovne pohrane serotonina-noradrenalina [engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI], amfetamine, litij, sibutramin, gospinu travu [*Hypericum perforatum*], fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), s lijekovima koji djeluju na metabolizam serotonina (poput inhibitora MAO kao što je metilensko modrilo), s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan) ili s antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

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

Ako se na temelju kliničke procjene ipak odluči istodobno primijeniti venlafaksin i drugi lijek koji utječe na serotonergički/dopaminergički sustav neurotransmisije, bolesnika treba pažljivo nadzirati, osobito u ranom stadiju liječenja te kod povećanja doze.

Istovremena primjena venlafaksina s prekursorima serotonina (kao što su dodaci prehrani koji sadrže triptofana) se ne preporučuje.

- **Glaukom uskog kuta**

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

- **Krvni tlak**

Kod primjene venlafaksina zabilježen je porast krvnog tlaka ovisan o dozi. U praćenju lijeka nakon stavljanja u promet, zabilježeni su slučajevi ozbiljnijeg porasta krvnog tlaka koji su zahtijevali hitno liječenje. Zbog toga se preporučuje kontrola tlaka u bolesnika koji uzimaju venlafaksin, a već postojeću hipertenziju treba kontrolirati prije početka liječenja venlafaksinom. Krvni tlak je potrebno povremeno kontrolirati, a osobito nakon što se započne liječenje venlafaksinom kao i pri svakom povećanju doze.

Oprez je potreban u bolesnika u kojih se postojeća stanja mogu ugroziti porastom krvnog tlaka, kao na primjer u bolesnika s poremećajima funkcija srca.

- **Srčana frekvencija**

Povećanje srčane frekvencije može se javiti, osobito pri uzimanju viših doza. Oprez je potreban u bolesnika u kojih se postojeća stanja mogu pogoršati porastom srčane frekvencije.

- **Bolest srca i rizik od aritmije**

Primjena venlafaksina nije istraživana u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda ili nestabilnom bolešću srca. Stoga se venlafaksin u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi produljenja QTc intervala, *torsade de pointes*, ventrikularnih tahikardija i fatalnih srčanih aritmija pri primjeni venlafaksina, posebno kod predoziranja ili u bolesnika s drugim faktorima rizika za produljenje QTc intervala/*torsade de pointes*. Stoga se prije liječenja venlafaksinom treba napraviti analiza omjera koristi i rizika primjene lijeka u bolesnika s povećanim rizikom nastanka ozbiljnih srčanih aritmija ili produljenja QTc intervala (vidjeti dio 5.1).

- **Konvulzije**

Kod primjene venlafaksina može doći do pojave konvulzija. Kao i ostale antidepressive, i venlafaksin je potrebno uvoditi s oprezom u bolesnika s konvulzijama u anamnezi te je takve bolesnike potrebno pažljivo nadzirati. Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju pojave napadaja.

- **Hiponatrijemija**

Slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) mogu se pojaviti tijekom liječenja venlafaksinom. Takva stanja se obično javljaju u hipovolemičnih bolesnika ili dehidriranih bolesnika. Starije osobe, bolesnici na terapiji diureticima te ostali hipovolemični bolesnici mogu biti izloženi većem riziku nastanka hiponatrijemije.

- **Abnormalno krvarenje**

Lijekovi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Krvarenja povezana sa SSRI i SNRI obuhvaćaju ekhimoze, hematome, epistakse i petehije pa sve do gastrointestinalnih i životno ugoržavajućih krvarenja. U bolesnika koji se liječe venlafaksinom, povećan je rizik od krvarenja. Kao i kod drugih inhibitora ponovne pohrane serotonina, venlafaksin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa sklonošću krvarenju uključujući bolesnike koji uzimaju antikoagulanse i lijekove koji utječu na funkciju trombocita.

- **Serumski kolesterol**

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

- **Istodobna primjena s lijekovima za gubitak tjelesne težine**

Nisu utvrđene sigurnost i učinkovitost liječenja venlafaksinom u kombinaciji s lijekovima za gubitak tjelesne težine, uključujući fentermin. Ne preporučuje se istodobna primjena venlafaksina i lijekova za gubitak tjelesne težine. Venlafaksin nije namijenjen za liječenje povećane tjelesne težine sam niti u kombinaciji s drugim lijekovima.

- **Manija/hipomanija**

Manija/hipomanija se može pojaviti u malom broju bolesnika s poremećajima raspoloženja koji su uzimali antidepressive, uključujući venlafaksin. Kao i kod ostalih antidepressiva, venlafaksin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s obiteljskom ili osobnom anamnezom bipolarnog poremećaja.

- **Agresija**

Pojava agresije zabilježena je u malom broju bolesnika koji su se liječili antidepressivima, uključujući i venlafaksin. Ova pojava zabilježena je osobito u vrijeme započinjanja terapije, promjene doziranja te prestanka liječenja.

Kao i ostale antidepressive i venlafaksin je potrebno oprezno koristiti u bolesnika koji su u prošlosti imali pojavu agresije.

- **Prekid liječenja**

Simptomi ustezanja nakon prestanka uzimanja lijeka su uobičajeni, naročito ako je prekid nastupio naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima, nuspojave vezane uz prestanak liječenja (tijekom i nakon postupnog snižavanja doze) javile su se u oko 31% bolesnika liječenih venlafaksinom i 17% bolesnika na placebo.

Rizik pojave simptoma ustezanja ovisi o različitim faktorima, uključujući trajanje liječenja, dozu i stopu smanjenja doze. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije), poremećaji sna (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. U većini slučajeva su ti simptomi blagi do umjereni, no u nekih bolesnika mogu biti i teški. Obično nastaju u prvih nekoliko dana nakon prestanka liječenja, ali bilo je vrlo rijetkih prijava takvih simptoma i u bolesnika koji su nehotice propustili dozu lijeka. Najčešće su ti simptomi samoograničavajući i nestaju unutar 2 tjedna, iako u nekih osoba mogu trajati i duže (2-3 mjeseca ili više).

Zato se prilikom prestanka liječenja doza postupno smanjuje kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

- **Poremećaj seksualne funkcije**

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

- **Akatizija/psihomotorni nemir**

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

- **Suha usta**

Pojava suhoće u ustima opisana je u 10% bolesnika koji su uzimali venlafaksin. Ova pojava može povećati rizik od nastanka karijesa, stoga je potrebno posebno paziti na higijenu zubi i usne šupljine.

- **Dijabetes**

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

- **Interakcije s laboratorijskim testovima**

Zabilježeni su lažno pozitivni rezultati imuno testova probira za fenciklidin i amfetamin u uzorku urina bolesnika koji uzimaju venlafaksin. To je zbog nedostatka specifičnosti testova probira. Lažno pozitivni rezultati testova mogu se očekivati i nekoliko dana nakon prekida liječenja venlafaksinom.

Potvrđni testovi, poput plinske kromatografije/masene spektrometrije, mogu razlikovati venlafaksin od fenciklidina i amfetamina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

MAO inhibitori (MAOI)

Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori

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

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitori (moklobemid)

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

Reverzibilni, neselektivni MAO inhibitori (linezolid)

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

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

Serotoninski sindrom

Kao i pri primjeni drugih serotonergičkih lijekova, serotoninski sindrom, potencijalno životno-ugrožavajuće stanje, može se javiti i pri liječenju venlafaksinom, posebno u slučaju njegove istodobne primjene s drugim lijekovima koji mogu djelovati na serotonergičku neurotransmisiju (uključujući triptane, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), litij, sibutramin, gospinu travu [*Hypericum perforatum*], fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), s lijekovima koji djeluju na metabolizam serotonina (poput inhibitora MAO, primjerice metilensko modrilo), s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan) ili s antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

Tvari koje djeluju na središnji živčani sustav

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

Etanol

Pokazalo se da venlafaksin ne pojačava oštećenje mentalnih i motoričkih sposobnosti koje uzrokuje etanol. Međutim, kao i pri primjeni svih tvari koje djeluju na središnji živčani sustav, bolesnicima se preporučuje izbjegavanje konzumacije alkohola.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Rizik od produljenja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. *torsade de pointes*) povećan je kod istodobne primjene venlafaksina s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval. Istodobna primjena ovih lijekova treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

Primjeri takvih skupina lijekova su:

- skupine Ia i III antiaritmika (npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin)
- neki makrolidi (npr. eritromicin)
- neki antihistaminici

- neki kinolonski antibiotici (npr. moksifloksacin)

Navedeni popis nije cjelovit i treba izbjegavati ostale pojedinačne lijekove za koje je poznato da značajno produljuju QT interval.

Utjecaj drugih lijekova na venlafaksin

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Farmakokinetičko ispitivanje s ketokonazolom u bolesnika s brzim metabolizmom CYP2D6 i sporim metabolizmom CYP2D6 rezultiralo je većim površinama ispod koncentracijske krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) venlafaksina (70% u ispitanika s brzim i 21% u ispitanika sa sporim metabolizmom) i O-desmetilvenlafaksina (33% u ispitanika sa sporim i 23% u ispitanika sa brzim metabolizmom) nakon primjene ketokonazola. Istodobna primjena inhibitora CYP3A4 (primjerice atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati razine venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Stoga se savjetuje oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju neki inhibitor CYP3A4 i venlafaksin.

Utjecaj venlafaksina na druge lijekove

Litij

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

Diazepam

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

Imipramin

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

Haloperidol

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

Risperidon

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

Metoprolol

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

venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita O-desmetilvenlafaksina. Prilikom istodobne primjene venlafaksina i metoprolola, nužan je oprez.

Indinavir

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

Utjecaj venlafaksina na druge lijekove metabolizirane putem izoenzima citokroma 450

Ispitivanja *in vivo* pokazala su kako je venlafaksin relativno slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin u *in vivo* uvjetima nije pokazao inhibiciju CYP3A4 (alprazolam i karbamazepin), CYP1A2 (kofein), CYP2C9 (tolbutamid) niti CYP2C19 (diazepam).

Oralni kontraceptivi

U praćenju lijeka nakon stavljanja u promet, prijavljeni su slučajevi neplaniranih trudnoća kod istodobne primjene venlafaksina i oralnih kontraceptiva. Nema jasnih dokaza da su trudnoće bile posljedica interakcija oralnih kontraceptiva s venlafaksinom. Ispitivanja interakcija s hormonalnom kontraceptivnom terapijom nisu provedena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni venlafaksina u trudnica ograničeni.

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

Kao i prilikom primjene drugih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI/SNRI), u novorođenčadi se mogu javiti simptomi ustezanja ako se venlafaksin primjenjuje do ili kratko prije poroda.

Kod određenog su se broja novorođenčadi izložene venlafaksinu krajem trećeg tromjesečja trudnoće razvile komplikacije koje su zahtijevale nazogastrično hranjenje, respiratornu potporu ili produljenu hospitalizaciju. Takve se komplikacije mogu javiti odmah nakon poroda.

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u trudnoći, a posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta. Iako ne postoje ispitivanja koja su ispitivala povezanost plućne hipertenzije novorođenčeta i liječenja inhibitorima ponovne pohrane serotonina-noradrenalina, taj se potencijalni rizik uz primjenu venlafaksina ne može isključiti uzimajući u obzir mehanizam djelovanja venlafaksina (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

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

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivan metabolit O-desmetilvenlafaksin izlučuju se u majčino mlijeko.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su sljedeći simptomi u određenom broju dojenčadi: plakanje, razdražljivost i poremećaj rasporeda spavanja. Simptomi konzistentni sa simptomima ustezanja po prestanku primjene venlafaksina zabilježeni su i nakon prestanka dojenja.

Budući da se ne može isključiti rizik za dojenče, treba donijeti odluku o nastavku/prestanku dojenja ili nastavku/prestanku liječenja Faxivenom, pritom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Smanjen fertilitet opažen je u studiji u kojoj su i mužjaci i ženke štakora bili izloženi O-desmetilvenlafaksinu. Značaj ovog saznanja za ljude nije poznat (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Svi lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav mogu imati utjecaj na sposobnost prosuđivanja, razmišljanja i motoriku. Stoga bolesnike koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti na oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, s učestalošću vrlo često (>1/10) bile su mučnina, suha usta, glavobolja i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su u daljnjem tekstu razvrstane po organskim sustavima i učestalosti pojave, a unutar svake skupine učestalosti pojave poredane su prema padajućem stupnju ozbiljnosti.

Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Rijetko	agranulocitoza*, aplastična anemija*, pancitopenija*, neutropenija*
	Vrlo Rijetko	trombocitopenija*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Rijetko	anafilaktička reakcija*
<i>Endokrinološki poremećaji</i>	Rijetko	sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)*
	Vrlo Rijetko	porast vrijednosti prolaktina
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Često	smanjeni apetit
	Rijetko	hiponatremija*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Vrlo često	insomnija

	Često	konfuzija*, depersonalizacija*, poremećaji snova, nervoza, smanjen libido, agitacija*, anorgazmija
	Manje često	manija, hipomanija, halucinacije, derealizacija, poremećaj orgazma, bruksizam (škripanje zubima)*, apatija
	Rijetko	delirij*
	Nepoznato	suicidalne misli i suicidalno ponašanje ¹ , agresija ²
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo često	glavobolja* ³ , omaglica, sedacija
	Često	akatzizija*, tremor, parestezija, disgeuzija
	Manje često	sinkopa, mioklonus, poremećaj ravnoteže*, poremećaj koordinacije*, diskinezija*
	Rijetko	neuroleptički maligni sindrom (NMS)*, serotoninški sindrom*, konvulzije, distonija*
	Vrlo rijetko	tardivna diskinezija*
<i>Poremećaji oka</i>	Često	poremećaj vida, poremećaj akomodacije, uključujući zamućen vid, midrijaza
	Rijetko	glaukom zatvorenog kuta*
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Često	tinitus*
	Nepoznato	vertoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	Često	tahikardija, palpitacije*
	Rijetko	<i>torsades de pointes</i> *, ventrikularna tahikardija*, ventrikularna fibrilacija, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu*
	Nepoznato	stresna kardiomiopatija (Takotsubo kardiomiopatija)*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Često	hipertenzija, navale vrućine
	Manje često	ortostatska hipotenzija, hipotenzija*
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Često	dispneja*, zijevanje
	Rijetko	intersticijska bolest pluća*, plućna

		eozinofilija*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo često	mučnina, suha usta, konstipacija
	Često	proljevanje*, povraćanje
	Manje često	gastrointestinalno krvarenje*
	Rijetko	pankreatitis*
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često	poremećaj rezultata testova jetre*
	Rijetko	hepatitis*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Vrlo često	hiperhidroza* (uključujući noćno znojenje)*
	Često	osip, pruritus*
	Manje često	urtikarija*, alopecija*, ekhimoze angioedem*, reakcije fotoosjetljivosti
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	hipertenzija
	Rijetko	rabdomioliza*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	oklijevanje pri mokrenju, retencija urina, polakizurija*
	Manje često	urinarna inkontinencija*
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Često	menoragija*, metroragija*, erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	umor, astenija, zimica*
	Vrlo rijetko	mukozalna hemoragija*
<i>Pretrage</i>	Često	smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne mase, povećanje razine serumskog kolesterola
	Vrlo rijetko	produljeno vrijeme krvarenja*

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

¹ Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja venlafaksinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

² Vidjeti dio 4.4.

³ U združenim kliničkim ispitivanjima incidencija glavobolje bila je slična u bolesnika koji su dobivali venlafaksin i koji su dobivali placebo.

Prestanak terapije venlafaksinom

Prestanak terapije venlafaksinom (posebno nagli prestanak) često dovodi do pojave simptoma ustezanja. Omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije), poremećaji spavanja uključujući insomniju i intenzivne snove), uznemirenost ili tjeskoba, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vrtoglavica, glavobolja i sindrom nalik gripi, najčešće su zabilježene nuspojave. Općenito su te nuspojave blage do umjerene i samoograničavajuće; međutim, u nekih bolesnika mogu biti teške i/ili trajati duže vrijeme. Stoga se, ako terapija venlafaksinom više nije potrebna, preporučuje postupno ukidanje terapije i smanjivanje doze venlafaksina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

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

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima zabilježena je nuspojava suicidalnog razmišljanja. Povećana je bila i učestalost neprijateljskog ponašanja i, posebno u slučaju velikog depresivnog poremećaja, samoozljeđivanja.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U praćenju lijeka nakon stavljanja u promet zabilježena su predoziranja venlafaksinom, koja su se najčešće odnosila na istodobnu primjenu s alkoholom i/ili drugim lijekovima. Najčešće zabilježene reakcije prilikom predoziranja su: tahikardija, promjene razine svijesti (od somnolencije do stanja kome), midrijaza, konvulzije i povraćanje. Ostale prijavljene reakcije odnosile su se na promjene u EKG-u (produljeni QT interval, blok grane, produljenje QRS intervala [vidjeti dio 5.1.]), ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju, hipotenziju, vrtoglavicu i smrtni ishod.

Prema rezultatima objavljenih retrospektivnih ispitivanja, učestalost smrtnih ishoda zbog predoziranja venlafaksinom veća je nego kod predoziranja antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), ali manja nego kod tricikličkih antidepresiva. Provedena epidemiološka istraživanja pokazala su da su bolesnici liječeni venlafaksinom opterećeni s više faktora rizika od suicida nego bolesnici na SSRI antidepresivima. Opseg u kojem se povećani rizik od fatalnih ishoda može pripisati toksičnosti venlafaksina kod predoziranja, u odnosu na karakteristike bolesnika liječenih venlafaksinom, nije jasan. Venlafaksin se treba propisati u najnižoj učinkovitoj dozi kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Preporučeno liječenje

Preporučuju se opće suportivne i simptomatske mjere; praćenje srčanog ritma i vitalnih znakova. Kada postoji rizik od aspiracije, ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Želudac se može lavirati ukoliko se to izvede ubrzo nakon ingestije ili ukoliko se radi o bolesniku koji pokazuje simptome predoziranja. Primjena aktivnog ugljena također može smanjiti apsorpciju djelatne tvari. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i afereza krvi vjerojatno neće biti od koristi. Nije poznat specifični antidot za venlafaksin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Ostali antidepresivi
ATK oznaka: N06AX16

Mehanizam djelovanja

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

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

Venlafaksin ne inhibira monoaminooksidazu (MAO).

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Velike depresivne epizode

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

U jednom dugoročnom ispitivanju odrasli izvanbolnički bolesnici koji su odgovorili na terapiju tijekom osmotjednog otvorenog ispitivanja venlafaksina s produljenim oslobađanjem (75, 150 ili 225 mg), randomizirani su i nastavili su primati istu dozu venlafaksina s produljenim oslobađanjem ili placebo, i to do 26 tjedana. Bolesnici su praćeni radi pojave relapsa.

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

Generalizirani anksiozni poremećaj

Djelotvornost venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem, kao terapije za generalizirani anksiozni poremećaj, utvrđena je u odraslih izvanbolničkih bolesnika u dva osmotjedna ispitivanja s fiksnom dozom (75 do 225 mg na dan) i uz kontrolu placebom, jednom šestomjesečnom ispitivanju s

fiksnom dozom (75 do 225 mg na dan) i uz kontrolu placebom te jednom šestomjesečnom ispitivanju s fleksibilnom dozom (37,5, 75 i 150 mg na dan) i uz kontrolu placebom.

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

Socijalni anksiozni poremećaj

Djelotvornost venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem, kao terapije za socijalni anksiozni poremećaj, utvrđena je u odraslih izvanbolničkih bolesnika u četiri dvostruko-slijepa, multicentrična ispitivanja s paralelnim skupinama bolesnika u trajanju od 12 tjedana i uz primjenu fleksibilnih doza i uz kontrolu placebom, te u jednom dvostruko-slijepom, šestomjesečnom ispitivanju s paralelnim skupinama bolesnika, uz kontrolu placebom i primjenu fiksnih/fleksibilnih doza. Bolesnici su primali doze u rasponu od 75 do 225 mg na dan.

Nije bilo dokaza o većoj učinkovitosti do doza od 150 do 225 mg na dan u odnosu na dozu od 75 mg na dan u šestomjesečnom ispitivanju.

Panični poremećaj

Djelotvornost venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem, kao terapije za panični poremećaj, utvrđena je u dva dvostruko-slijepa, multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u odraslih izvanbolničkih bolesnika s paničnim poremećajem, s agorafobijom ili bez nje.

Početna doza u ispitivanjima paničnog poremećaja bila je 37,5 mg na dan tijekom 7 dana. Bolesnici su zatim primali fiksne doze od 75 ili 150 mg na dan u jednom ispitivanju te 75 ili 225 mg na dan u drugom ispitivanju.

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

Elektrofiziologija srca

U studiji koja je bila namijenjena ispitivanju samo QTc intervala u zdravih dobrovoljaca, venlafaksin nije uzrokovao klinički značajno produljenje QT intervala u dozama višim od terapijskih (450 mg na dan, primijenjenih kao 225 mg dva put dnevno). Međutim, u praćenju lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi produljenja QTc intervala/*torsade de pointes* te ventrikularnih aritmija, pogotovo kod predoziranja ili kod bolesnika s drugim faktorima rizika za produljenje QTc intervala ili *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 4.9.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Najmanje 92% venlafaksina apsorbira se nakon primjene jednostrukih oralnih doza venlafaksin tableta s trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspodivnost je 40% do 45% zbog predsystemskeg metabolizma. Nakon primjene venlafaksin tableta s trenutnim oslobađanjem, venlafaksin postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata, a ODV nakon 3 sata. Nakon primjene venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem venlafaksin postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 5,5 sati, a ODV nakon 9 sati. Kada se jednake dnevne doze venlafaksina primjenjuju bilo u obliku tablete s trenutnim

ili kapsule s produljenim oslobađanjem, apsorpcija je sporija pri primjeni kapsule, ali je volumen apsorpcije isti kao i pri primjeni tablete. Hrana ne utječe na bioraspoloživost venlafaksina i ODV-a.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Posebne populacije

Dob i spol

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

Bolesnici s brzim/sporim metabolizmom CYP2D6

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U ispitanika s blažim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) te u onih s umjereno teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), poluvrijeme eliminacije venlafaksina i ODV-a produljeno je u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Smanjen je klirens i venlafaksina i ODV-a. Zabilježene su značajne razlike između pojedinačnih ispitanika. Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- hipromeloza,
- Eudragit® RS 100 (amnio-metakrilat kopolimer, vrst B),
- natrijev laurilsulfat,
- magnezijev stearat.

Ovojnica:

- Eudragit® 12.5 (kopoli(butadien/metakrilat), lužnati 12,5%).

Kapsula:

Faxiven 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, crveni (E172)
- želatina

Faxiven 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

- titanijev dioksid (E171)
- eritrozin (E127)
- indigo karmin (E132)
- želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Vrsta i sadržaj spremnika

28 kapsula u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51 000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Faxiven 75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-074251328

Faxiven 150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-644804040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28.11.2014./03.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.07.2020.