

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Velafax 37,5 mg tablete

Velafax 75 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Velafax tableta sadrži 37,5 mg, odnosno 75 mg venlafaksina u obliku venlafaksinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Velafax 37,5 mg tablete su žute do svijetlo žute, ovalne, s urezom s obje strane tablete.

Velafax 75 mg tablete su žute do svijetlo žute, okrugle, s otisnutom oznakom "PLIVA" na jednoj strani te urezom na drugoj strani tablete.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Velafax tablete indicirane su za liječenje velikog depresivnog poremećaja i za prevenciju ponavljajućeg depresivnog poremećaja u odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 75 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze (37,5 mg dva puta dnevno). Ako bolesnici ne pokazuju odgovor na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalne dnevne doze od 375 mg. Povećanje doze se mora provoditi u razmacima od 2 tjedna ili više.

Ako je klinički indicirano zbog težine simptoma, povećanje doze se može provesti u kraćim razmacima, ali ne češće od svaka 4 dana.

Zbog rizika od nastanka nuspojava ovisnih o dozi, povećavanje doze se može učiniti tek nakon kliničke procjene (vidjeti dio 4.4.). Potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu održavanja.

Bolesnike je potrebno liječiti odgovarajući period, obično nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje je potrebno redovito procjenjivati za svakog individualnog bolesnika. Dugotrajno liječenje također može biti prikladno za prevenciju ponavljajućeg depresivnog poremećaja. U većini slučajeva, preporučena doza u prevenciji ponavljajućeg depresivnog poremećaja je ista kao i za liječenje trenutne epizode.

Antidepresivne lijekove je potrebno primjenjivati tijekom najmanje šest mjeseci od nastupa remisije.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja venlafaksinom. Kod prekida terapije venlafaksinom preporuča se postupno smanjenje doze kroz najmanje jedan do dva tjedna kako bi se smanjio rizik od pojave

simptoma ustezanja nakon prekida terapije (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Međutim, vremensko razdoblje potrebno za postupno smanjivanje doze i količina smanjenja doze mogu ovisiti o dozi, trajanju terapije i pojedinom bolesniku. U nekih bolesnika prekid će se možda morati odvijati vrlo postupno, tijekom nekoliko mjeseci ili duže. U slučaju da pri smanjenju doze ili prekidu liječenja nastanu simptomi nepodnošljivi za bolesnika, treba razmotriti povratak na prethodno doziranje. Smanjenje doze može se nastaviti, ali sporije nego prvi puta.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Iako dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika kod kojih je glomerularna filtracija 30-70 ml/min, potreban je oprez.

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

Bolesnici 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 inter-individualne varijabilnosti u klirensu.

Podaci o primjeni venlafaksina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Stoga je potreban oprez pri primjeni lijeka, a potrebno je razmotriti i smanjenje doze za više od 50%. Također je potrebno procijeniti odnos koristi i rizika liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena venlafaksina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

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

Djelotvornost i sigurnost uporabe venlafaksina u drugim indikacijama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporuča se uzimati Velafax tablete uz jelo, u približno isto vrijeme svaki dan. Tabletu treba progutati cijelu s tekućinom.

Bolesnici koji se liječe venlafaksinom u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem mogu prijeći na venlafaksin u obliku kapsula s produljenim oslobađanjem uz najbližu ekvivalentnu dnevnu dozu. Na primjer, terapija venlafaksin tabletama s trenutnim oslobađanjem 37,5 mg dva puta dnevno može se zamijeniti s venlafaksin kapsulama s produljenim oslobađanjem 75 mg jednom dnevno. Može biti potrebna individualna prilagodba 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) je kontraindicirana jer može izazvati serotoninški sindrom sa sljedećim simptomima:

agitacija, tremor i hipertermija. Primjena venlafaksina može započeti najranije 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima. Primjena venlafaksina se mora prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Predoziranje

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

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

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresiju prati povećani rizik pojave suicidalnih misli, samoranjavanja i samoubojstva (događaja povezanih sa samoubojstvom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije bolesti. S obzirom da se poboljšanje kliničkog stanja može očitovati tek nakon prvih nekoliko ili više tjedana liječenja, bolesnike treba pomno pratiti do takvog poboljšanja. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim fazama oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja u kojima se koristi venlafaksin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja vezanih uz suicid. Dodatno, ta stanja mogu biti komorbiditeti u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Iste mjere opreza koje se provode kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim poremećajem moraju se provoditi 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 antidepresivnih lijekova u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećani rizik za suicidalno ponašanje povezano s uzimanjem antidepresiva u usporedbi s uzimanjem placeba u bolesnika mlađih od 25 godina.

Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika tijekom liječenja, pogotovo onih s visokim rizikom i to osobito u ranom stadiju liječenja i kod promjene doziranja. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da obrate pozornost na bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje, suicidalne misli i neuobičajene promjene ponašanja, te da u slučaju prisutnosti navedenih simptoma odmah potraže pomoć liječnika.

Serotoninski sindrom

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

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

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

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

Glaukom uskog kuta

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

Krvni tlak

O dozi ovisno povišenje krvnog tlaka je često prijavljeno u bolesnika koji uzimaju venlafaksin. U postmarketinškom praćenju zabilježeni su slučajevi ozbiljnijeg porasta krvnog tlaka koji su zahtijevali hitno liječenje. Svi bolesnici bi trebali biti pažljivo pregledani kako bi se detektirao visoki krvni tlak, 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 kod kojih se postojeća stanja mogu pogoršati porastom krvnog tlaka, kao na primjer u bolesnika s oslabljenom funkcijom srca.

Srčana frekvencija

Povećanje srčane frekvencije može se javiti osobito pri uzimanju većih doza. Oprez je potreban u bolesnika čije se postojeće stanje može pogoršati zbog povećanja srčane frekvencije.

Bolesti srca i rizik od aritmije

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

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi produljenja QTc intervala, „*Torsade de Pointes*“ (TdP), ventrikularne tahikardije i fatalne srčane aritmije pri primjeni venlafaksina, posebno kod predoziranja ili u bolesnika kod kojih su prisutni drugi rizični faktori koji mogu utjecati na produljenje QTc intervala/TdP. Omjer koristi i rizika se mora razmotriti prije propisivanja venlafaksina bolesnicima s povećanim rizikom za nastanak ozbiljnih srčanih aritmija ili produljenja QTc intervala (vidjeti dio 5.1).

Konvulzije

Kod primjene venlafaksina može doći do pojave konvulzija. Kao i ostale antidepressive, venlafaksin se mora uvoditi s oprezom u bolesnika s konvulzijama u anamnezi te se takve bolesnike mora pažljivo nadzirati. U slučaju pojave konvulzija terapija se mora prekinuti.

Hiponatrijemija

Tijekom terapije venlafaksinom, mogu se pojaviti slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH, engl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*). Takva stanja se obično javljaju u bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine ili dehidriranih bolesnika. Stoga je potreban oprez u bolesnika s povećanim rizikom od hiponatrijemije, kao što su: starije osobe, bolesnici na terapiji diureticima te bolesnici koji iz nekog razloga imaju smanjen volumen tekućine.

Abnormalno krvarenje

Lijekovi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Krvarenja povezana s primjenom SSRI i SNRI su se javila u obliku modrica, hematoma, krvarenja iz nosa, petehija te gastrointestinalnog i po život opasnog krvarenja. SSRI/SNRI, uključujući i venlafaksin, mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). Rizik od krvarenja može biti povećan u bolesnika koji uzimaju venlafaksin. Kao i kod drugih inhibitora ponovne pohrane serotonina, venlafaksin se mora koristiti s oprezom u bolesnika sa sklonošću krvarenju, uključujući bolesnike koji uzimaju antikoagulanse i inhibitore trombocita.

Serumski kolesterol

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima zabilježen je klinički značajan porast serumskog kolesterola u 5,3% bolesnika liječenih venlafaksinom u odnosu na 0,0% bolesnika koji su primali placebo tijekom najmanje 3 mjeseca. Mjerenja kolesterola u serumu treba redovito provoditi u slučajevima dugotrajne terapije venlafaksinom.

Istodobna primjena s lijekovima za smanjenje tjelesne težine

Sigurnost i djelotvornost liječenja venlafaksinom u kombinaciji s lijekovima za sniženje tjelesne težine, uključujući fentermin, nije utvrđena. Istodobna primjena venlafaksina i lijekova za sniženje tjelesne težine se ne preporučuje. Venlafaksin nije indiciran za smanjenje tjelesne težine, kao monoterapija, niti kao kombinirana terapija.

Manija/hipomanija

Manija/hipomanija se može javiti kod malog djela bolesnika s poremećajima raspoloženja koji su uzimali antidepresive, uključujući i venlafaksin. Kao i kod svih antidepresiva, venlafaksin treba s oprezom koristiti u bolesnika s anamnezom bipolarnog poremećaja ili s bipolarnim poremećajem u obiteljskoj anamnezi.

Agresija

Pojava agresije zabilježena je u malog broja bolesnika koji su liječeni antidepresivima, uključujući venlafaksin. Ova pojava zabilježena je osobito u vrijeme započinjanja terapije, promjene doziranja te prestanka terapije.

Kao i ostali antidepresivi, venlafaksin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o agresivnom ponašanju.

Prekid liječenja venlafaksinom

Poznato je da se učinci prekida liječenja javljaju kod antidepresiva, a ponekad ti učinci mogu biti dugotrajni i ozbiljni. U bolesnika su tijekom promjena režima doziranja venlafaksina, uključujući i tijekom prekida liječenja, primijećeni samoubojstva/suicidalne misli i agresija. Stoga bolesnike treba pažljivo nadzirati kada se smanjuje doza ili tijekom prekida liječenja (vidjeti gore u dijelu 4.4. Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje i Agresija). Simptomi ustezanja nakon prestanka uzimanja lijeka su uobičajeni, naročito ako je prekid nastupio naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima, nuspojave vezane uz prestanak liječenja (tijekom i nakon postupnog snižavanja doze) javile su se u oko 31% bolesnika liječenih venlafaksinom i oko 17% bolesnika na placebo.

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

Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina se povezuje s nastankom akatizije koju karakterizira subjektivno neugodan ili uznemirujući nemir praćen potrebom za čestim kretanjem uz nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja na mjestu. Ovaj nemir se najčešće javlja unutar prvih par tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih dođe do razvoja ovih simptoma, povećavanje doze može biti štetno.

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.

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 bolesnike upozoriti na održavanje higijene zubi i usne šupljine.

Dijabetes

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

Interakcije lijeka s laboratorijskim testom

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

Pedijatrijska populacija

Venlafaksin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) češće je uočeno u kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako liječnik, temeljem kliničke procjene, ipak odluči primijeniti venlafaksin, bolesnika je potrebno pažljivo nadzirati kako bi se na vrijeme uočila eventualna pojava suicidalnih simptoma. Dodatno, nema podataka o sigurnosti dugotrajne primjene venlafaksina u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te razvoja kognitivnih funkcija i ponašanja.

Pomoćne tvari

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminoooksidaze (MAO inhibitori)

Ireverzibilni neselektivni inhibitori monoaminoooksidaza

Venlafaksin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAO, a interval između prekida terapije s inhibitorima MAO i početka terapije s venlafaksinom treba biti najmanje 14 dana. Terapija inhibitorima MAO može započeti najranije 7 dana nakon prekida terapije venlafaksinom (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 MAO inhibitorima, poput moklobemida. Nakon liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima, može se napraviti i razmak kraći od 14 dana prije uvođenja terapije venlafaksinom. Preporučuje se prekinuti terapiju venlafaksinom najmanje 7 dana prije početka terapije reverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.4.).

Reverzibilni neselektivni MAO inhibitori (linezolid)

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

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

Serotoninski sindrom

Kao i kod primjene drugih serotoninergičkih lijekova, serotoninski sindrom, potencijalno smrtonosno stanje, može se javiti i tijekom liječenja venlafaksinom, posebno u slučaju njegove istodobne primjene s drugim tvarima koje utječu na serotoninergički sustav neurotransmisije (uključujući triptane, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, inhibitore ponovne pohrane serotonina – noradrenalina, tricikličke antidepressive, amfetamine, litij, sibutramin, gospinu travu (*Hypericum perforatum*), opioide (kao npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekskrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), s lijekovima koji utječu na metabolizam serotonina (poput npr. inhibitora monoaminoooksidaze (MAO) kao što je metilensko modrilo), s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan), ili antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

Tvari koje djeluju na središnji živčani sustav (SŽS)

Rizik primjene venlafaksina u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju na SŽS nije sustavno procijenjen. Stoga se preporučuje oprez pri primjeni venlafaksina u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju na SŽS.

Etanol

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

Lijekovi koji produljuju QT interval

Rizik od QTc prolongacije i/ili ventrikularne aritmije (npr. TdP) je povećan pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval. Istodobnu primjenu takvih lijekova potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

Primjeri takvih lijekova su:

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

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

Učinak drugih lijekova na venlafaksin

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Farmakokinetičko ispitivanje s ketokonazolom, u CYP2D6 brzih i sporih metabolizatora, rezultiralo je većim površinama ispod krivulje (AUC) venlafaksina (70% u ispitanika sporih metabolizatora i 21% u

ispitanika brzih metabolizatora) i O-desmetilvenlafaksina (33% u ispitanika sporih metabolizatora i 23% u ispitanika brzih metabolizatora) nakon primjene ketokonazola. Istodobna primjena inhibitora CYP3A4 (npr. atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati razine venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Stoga se savjetuje oprez kod bolesnika koji istodobno uzimaju neki inhibitor CYP3A4 i venlafaksin.

Učinak venlafaksina na druge lijekove

Litij

Pri istodobnoj primjeni venlafaksina i litija može doći do pojave serotoniniskog sindroma (vidjeti dio "Serotoniniski sindrom").

Imipramin

Venlafaksin nije pokazao učinak na farmakokinetiku imipramina i njegovog metabolita 2-OH-imipramina. Pri primjeni dnevne doze od 75 mg do 150 mg venlafaksina, uočen je o dozi ovisan porast površine ispod krivulje (AUC) 2-OH-desipramina za 2,5 do 4,5 puta. Imipramin nije utjecao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni venlafaksina i imipramina.

Haloperidol

Farmakokinetičko ispitivanje s haloperidolom rezultiralo je s 42% smanjenim ukupnim oralnim klirensom, porastom vrijednosti AUC od 70% i porastom C_{max} haloperidola za 88%, bez promjene poluvremena eliminacije za haloperidol. Ovo je potrebno uzeti u obzir u bolesnika koji su istodobno liječeni venlafaksinom i haloperidolom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Diazepam

Venlafaksin nema učinka na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i njegovog aktivnog metabolita, desmetildiazepama. Ne čini se da diazepam utječe na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato postoje li farmakokinetičke i/ili farmakodinamičke interakcije s drugim benzodiazepinima.

Risperidon

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

Metoprolol

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija pri istodobnoj primjeni 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. Klinički značaj ove interakcije u hipertenzivnih bolesnika nije poznat. 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% smanjenje AUC-a i 36% smanjenje C_{max} indinavira. Indinavir nije utjecao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Lijekovi koji se metaboliziraju citokromom P450

In vivo ispitivanja su pokazala da je venlafaksin slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibira CYP3A4 (alprazolam i karbamazepin), CYP1A2 (kofein) i CYP2C9 (tolbutamid) ili CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Oralni kontraceptivi

Zabilježeni su slučajevi neželjenih trudnoća kod žena koje su uzimale oralne kontraceptive istodobno s venlafaksinom. Nema jasnih dokaza da su te trudnoće bile posljedica interakcije lijeka s venlafaksinom. Nije provedeno ispitivanje interakcija hormonskih kontraceptiva i venlafaksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni venlafaksina kod trudnica.

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

Kao i prilikom primjene drugih inhibitora ponovne pohrane serotonina (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina/inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina), u novorođenčadi se mogu javiti simptomi ustezanja ako se venlafaksin primjenjuje do neposredno prije poroda ili sve do poroda. Kod određenog su se broja novorođenčadi, izloženih 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 nisu provedena ispitivanja o povezanosti perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta i terapije inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, taj se potencijalni rizik ne može isključiti za venlafaksin uzimajući u obzir mehanizam njegovog djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

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

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

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivni 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 koji odgovaraju simptomima ustezanja po prestanku primjene venlafaksina zabilježeni su i nakon prestanka dojenja. Budući da se ne može isključiti rizik za dojenče, treba donijeti odluku o nastavku/prestanku dojenja ili nastavku/prestanku uzimanja venlafaksina, pritom uzimajući u obzir koristi od dojenja za dijete i koristi od primjene venlafaksina za majku.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Svaki psihoaktivni lijek može umanjiti sposobnost prosuđivanja, razmišljanja ili motoričkih vještina. Stoga bolesnike koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave venlafaksina prijavljene s učestalošću vrlo često (>1/10) bile su: mučnina, suha usta, glavobolja i znojenje (uključujući noćno znojenje).

Tablični popis nuspojava

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

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

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza* Aplastična anemija* Pancitopenija* Neutropenija*	Trombocitopenija*	
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija*		
Endokrini poremećaji				Neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona*	Povišena razina prolaktina u krvi*	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit		Hiponatrijemija*		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Konfuzija*, Depersonalizacija*, Abnormalni snovi, Nervoza, Agitacija*, Anorgazmija, Smanjeni libido	Manija, Hipomanija, Halucinacije, Derealizacija, Abnormalni orgazam, Škripanje zubima*, Apatija	Delirij*		Suicidalne ideje i ponašanje ^a , agresija ^b
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^{a,c} Omaglica , sedacija	Akatizija*, Tremor, Parestezija, Disgeuzija	Sinkopa, Mioklonus, Poremećaj ravnoteže*, Abnormalna koordinacija*, Diskinezija*	Neuroleptički maligni sindrom*, Serotoninski sindrom*, Konvulzije, Distonija*	Tardivna diskinezija*	
Poremećaji oka		Poremećaj akomodacije, uključujući mutan vid, Midrijaza, Poremećaj vida		Glaukom zatvorenog kuta*		
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus*				Vrtoglavica
Srčani poremećaji		Palpitacije*, Tahikardija		Ventrikularna fibrilacija,		Stresna kardiomiop

				Ventrikularna tahikardija* (uključujući <i>torsade de points</i>) Produljeni QT interval u elektrokardiogramu*		atija (takotsubo kardiomiopati ja)*
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija, navale vrućine	Ortostatska hipotenzija, Hipotenzija*			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Dispneja*, Zijevanje		Intersticijska bolest pluća*, Plućna eozinofilija*		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, Suha usta, Konstipacija	Povraćanje, Proljev*	Gastrointestinalno krvarenje	Pankreatitis*		
Poremećaji jetre i žuči			Poremećeni nalazi testova funkcije jetre	Hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pojačano znojenje* (uključujući noćno znojenje)	Osip, pruritus*	Urtikarija*, Alopecija*, Ekhimozna, Angioedem*, Reakcije fotoosjetljivosti	Stevens-Johnsonov sindrom*, Toksična epidermalna nekroliza, Eritema multiforme		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Hipertonija		Rabdomioliza*		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Odgađanje mokrenja, Urinarna retencija, Polakiurija*	Urinarna inkontinencija*			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Menoragija*, Metroragija* Poremećaj ejakulacije, Eretilna disfunkcija				Postpartalno krvarenje**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, Umor, Zimica*			Krvarenje iz mukoznih membrana*	
Pretrage		Povišene vrijednosti kolesterola u serumu, Povećanje tjelesne težine,			Produljeno vrijeme krvarenja*	

		Smanjenje tjelesne težine				
--	--	---------------------------	--	--	--	--

*Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka na tržište.

^a Slučajevi razmišljanja o samoubojstvu i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja venlafaksinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

^b Vidjeti dio 4.4.

^c U kliničkim ispitivanjima incidencija glavobolje kod bolesnika koji su uzimali venlafaksin i bolesnika koji su uzimali placebo bila je slična.

** Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

Prekid liječenja

Prekid liječenja venlafaksinom (posebno nagli prekid terapije) često dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije ustezanja su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vrtoglavica, glavobolja, sindrom nalik gripi, smetnje vida i hipertenzija. Općenito su simptomi koji se javljaju blagi do umjereni i samoograničavajući, iako u nekih bolesnika mogu biti teški i/ili trajati duže vrijeme. Stoga se preporučuje postupno smanjenje doze lijeka kad liječenje više nije potrebno. Međutim, u nekih se bolesnika pojavila teška agresija i suicidalne ideje kada se doza smanjila ili tijekom prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Općenito, profil nuspojava venlafaksina je (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 smanjeni apetit, gubitak težine, povišen krvni tlak i povišene vrijednosti kolesterola u serumu (vidjeti dio 4.4.).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima zabilježena su suicidalna razmišljanja, povećana učestalost neprijateljskog ponašanja, a posebno u slučaju velikog depresivnog poremećaja, i samoozljeđivanja. U pedijatrijskih bolesnika posebno su zabilježene sljedeće nuspojave: abdominalna bol, agitacija, dispepsija, ekhimoze, epistaksa i mialgija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

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

Prema rezultatima objavljenih retrospektivnih studija, rizik od smrtnog ishoda u slučaju predoziranja venlafaksinom veći je u odnosu na predoziranje antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), ali manji nego kod predoziranja tricikličkim antidepresivima. Epidemiološka istraživanja pokazala su da bolesnici liječeni venlafaksinom imaju veće opterećenje čimbenicima rizika od suicida u odnosu na bolesnike liječene antidepresivima iz skupine SSRI. Opseg u kojem se povećani rizik od smrtnih ishoda može pripisati toksičnosti venlafaksina kod predoziranja, a ne značajkama samih bolesnika liječenih venlafaksinom nije jasan.

Preporučeno liječenje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; ostali antidepresivi
ATK oznaka: N06AX16

Mehanizam djelovanja

Smatra se da je mehanizam antidepresivnog djelovanja venlafaksina u ljudi povezan s njegovom sposobnošću da potencira neurotransmittersku aktivnost u središnjem živčanom sustavu. Neklinička ispitivanja su pokazala da su venlafaksin i njegov glavni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV) inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Venlafaksin također slabo inhibira ponovnu pohranu dopamina. Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju β -adrenergički odgovor i nakon akutne (jednokratne doze) i nakon dugotrajne primjene. Venlafaksin i aktivni metabolit imaju vrlo sličan ukupni učinak na ponovnu pohranu neurotransmitera i vezanje na receptore.

Venlafaksin gotovo da nema afiniteta za alfa₁-adrenergičke, muskarinske, kolinergičke ili H₁-histaminergičke receptore u mozgu štakora *in vitro*. Farmakološko djelovanje na tim receptorima može biti povezano s različitim nuspojavama kod drugih antidepresiva, kao što su antikolinergički, sedativni i kardiovaskularni učinci.

Venlafaksin ne inhibira monoaminooksidazu (MAO).

In vitro ispitivanja su pokazala da venlafaksin gotovo i nema afinitet prema receptorima za opijate i benzodiazepine.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Epizode velikog depresivnog poremećaja

Djelotvornost venlafaksina u obliku s trenutnim oslobađanjem za liječenje epizoda velikog depresivnog poremećaja pokazana je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih, kratkotrajnih ispitivanja trajanja od 4 do 6 tjedana pri dozama do 375 mg dnevno. Djelotvornost venlafaksina u obliku s produljenim oslobađanjem za liječenje epizoda velikog depresivnog poremećaja dokazana je u dva placebo kontrolirana, kratkotrajna ispitivanja trajanja 8 do 12 tjedana, koja su uključivala raspon doza od 75 do 225 mg dnevno.

U jednoj dugotrajnoj studiji, odrasli nehospitalizirani bolesnici, koji su postigli odgovor u 8-tjednom otvorenom ispitivanju venlafaksina s produljenim oslobađanjem (75, 150 ili 225 mg), randomizirani su da nastave primati istu terapiju ili placebo tijekom narednih 26 tjedana kako bi se pratila pojava relapsa.

U drugoj dugotrajnoj studiji, djelotvornost venlafaksina u prevenciji ponavljajućeg depresivnog poremećaja tijekom 12 mjeseci utvrđena je u placebo kontroliranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u odraslih nehospitaliziranih bolesnika s ponavljajućim epizodama velikog depresivnog

poremećaja koji su odgovorili na liječenje venlafaksinom (100 do 200 mg na dan, podijeljeno u dvije doze) pri zadnjoj epizodi depresije.

Elektrofiziologija srca

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Venlafaksin se opsežno metabolizira, primarno do aktivnog metabolita, O-desmetilvenlafaksina (ODV). Srednji poluvijek venlafaksina i ODV u plazmi je 5 ± 2 sata odnosno 11 ± 2 sata. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže venlafaksina i ODV-a se postižu unutar 3 dana nakon oralne ponovljene primjene. Venlafaksin i ODV pokazuju linearnu kinetiku unutar raspona doza od 75 do 450 mg dnevno.

Apsorpcija

Najmanje 92% venlafaksin se apsorbira nakon oralne primjene oblika s trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost je 40 do 45% zbog učinka prvog prolaza kroz jetru. Nakon primjene oblika s trenutnim oslobađanjem, vršne koncentracije venlafaksina i ODV-a u plazmi se postižu u 2. odnosno 3. satu. Nakon primjene oblika s produljenim oslobađanjem, vršne koncentracije venlafaksina i ODV-a u plazmi se postižu unutar 5,5 odnosno 9 sati. Kada se primijeni jednaka dnevna doza venlafaksina, bilo u obliku tableta s trenutnim ili kapsula s produljenim oslobađanjem, kapsule s produljenim oslobađanjem postižu sporiju stopu apsorpcije, ali jednak opseg u usporedbi s tabletama s trenutnim oslobađanjem.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost venlafaksina i ODV-a.

Distribucija

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

Biotransformacija

Venlafaksin podliježe opsežnom metabolizmu u jetri. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju kako se venlafaksin biotransformira u glavni metabolit ODV putem CYP2D6 enzima te kako se putem CYP3A4 metabolizira u manje aktivni metabolit N-desmetilvenlafaksin.

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazuju kako je venlafaksin slabi inhibitor CYP2D6 te da ne inhibira CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4.

Eliminacija

Venlafaksin i njegovi metaboliti izlučuju se primarno putem bubrega. Otprilike 87% primijenjene doze venlafaksina se unutar 48 sati izluči urinom u nepromijenjenom obliku (5%), kao nekonjugirani ODV (29%), konjugirani ODV (26%) ili kao drugi manji inaktivni metaboliti (27%). Srednje vrijednosti klirensa iz plazme u stanju dinamičke ravnoteže za venlafaksin i ODV iznose $1,3\pm 0,6$ L/h/kg odnosno $0,4\pm 0,2$ L/h/kg.

Posebne populacije

Dob i spol

Dob i spol bolesnika ne utječu značajno na farmakokinetiku venlafaksina i ODV-a.

CYP2D6 ekstenzivni/spori metabolizatori

Plazmatske koncentracije venlafaksina su više u CYP2D6 sporih nego brzih metabolizatora. Budući da je ukupna izloženost (AUC) venlafaksinu i ODV-u slična u sporih i brzih metabolizatora, nije potrebno prilagođavati doziranje u ove dvije populacije bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s Child-Pugh A (blago oštećenje) i Child-Pugh B (umjereno oštećenje) stupnjem oštećenja, poluvijek venfalaksina i ODV-a bio je produljen u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Smanjeno je i njihovo izlučivanje. Velik stupanj inter-individualne varijabilnosti je zabilježen. Postoje ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika na dijalizi, poluvijek eliminacije venfalaksina bio je produljen za 180%, a klirens smanjen za 57% u usporedbi sa zdravim ispitanicima, dok je poluvijek eliminacije ODV-a bio produljen za 142%, a klirens smanjen za 56%. Potrebna je prilagodba doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Venlafaksin nije pokazao kancerogeni potencijal na štakorima i miševima, te se nije pokazao mutagenim u *in vitro* i *in vivo* testovima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama su pokazala smanjenu težinu i povećan broj mrtvookočenih mladunčadi štakora te povećan broj uginuća mladunaca tijekom prvih 5 dana laktacije. Uzrok ovih uginuća nije poznat. Ovi učinci su nastupili pri dozi od 30 mg/kg/dan što je 4 puta veća doza od maksimalne dnevne doze u ljudi od 375 mg (na osnovi mg/kg). Doza pri kojoj nije opažen ovaj učinak bila je 1,3 puta veća od doze za ljude. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Smanjena plodnost zabilježena je kod mužjaka i ženki štakora u ispitivanju u kojem su bili izloženi ODV-u. Ta je izloženost bila otprilike 1-2 puta veća od najveće doze preporučene kod ljudi od 375 mg/dan. Značaj ovog saznanja za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
željezov oksid, žuti (E172)
natrijev škroboglikolat
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PVC /Al blisteru
30 tableta u PVC /Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Velafax 37,5 mg tablete: HR-H-177089893
Velafax 75 mg tablete: HR-H-010889204

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. veljače 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. svibnja 2024.