

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Velafax XL 75 mg:

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži venlafaksinklorid što odgovara 75 mg venlafaksina.

Velafax XL 150 mg:

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži venlafaksinklorid što odgovara 150 mg venlafaksina.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Velafax XL 75 mg:

Svaka tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 69,9 mg saharoze.

Velafax XL 150 mg:

Svaka tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 139,7 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda.

Velafax XL 75 mg:

Tvrde želatinske kapsule s neprozirnom ružičastom kapicom i neprozirnim ružičastim tijelom koje sadrže mikrogranule bijele do bež boje. Kapsule imaju otisnutu crnu oznaku „VNL“ na kapici te oznaku „75“ na tijelu kapsule. Kapsula je veličine otprilike 20 mm x 7 mm.

Velafax XL 150 mg:

Tvrde želatinske kapsule s neprozirnom smeđom kapicom i neprozirnim smeđim tijelom koje sadrže mikrogranule bijele do bež boje. Kapsule imaju otisnutu crnu oznaku „VNL“ na kapici te oznaku „150“ na tijelu kapsule. Kapsula je veličine otprilike 24 mm x 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje velikih depresivnih epizoda.

Prevenција 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

#### Velike depresivne epizode

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Bolesnicima koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do 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 (skraćeno MDE od eng. „major depressive episodes“). U većini je slučajeva preporučena doza za prevenciju relapsa MDE jednaka dozi primijenjenoj tijekom liječenja aktualne epizode bolesti.

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

#### Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Bolesnicima koji ne reagiraju na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalne doze od 225 mg dnevno. Povećanje doze može se provoditi 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 venlafaksin kapsula 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, može se razmotriti povećanje doze do maksimalno 225 mg dnevno. Povećanje doze može se provoditi 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 od 37,5 mg dnevno tijekom 7 dana. 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 dnevno. Povećanje doze može se provoditi 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.

#### Simptomi ustezanja nakon prekida terapije

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja venlafaksinom. Kod prekida terapije venlafaksinom, preporučuje se postepeno smanjivanje doze, kroz najmanje 1-2 tjedna, kako bi se umanjila mogućnost reakcija ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Međutim, vremensko razdoblje potrebno za postupno smanjivanje doze i količina smanjenja doze mogu ovisiti o dozi, trajanju terapije i pojedinom bolesniku. U nekih bolesnika prekid će se možda morati odvijati vrlo postupno, tijekom nekoliko mjeseci ili duže. U slučaju da se pri smanjenju doze, ili nakon prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi za bolesnika, treba razmotriti povratak na prethodno propisanu dozu. Naknadno, liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali vrlo postepeno.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

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

##### Bolesnici s oštećenjem jetre

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

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

##### Bolesnici s oštećenjem bubrega

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

##### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena venlafaksina u djece i adolescenata.

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

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

##### Način primjene

Za oralnu primjenu.

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

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

Venlafaksin kapsule s produljenim oslobađanjem sadrže šećerne kuglice koje polako otpuštaju djelatnu tvar u probavni trakt. Dio kuglica koje se ne uspiju otopiti, može biti vidljiv u fecesu.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

#### Predoziranje

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 (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 dozi sukladnoj dobrom zbrinjavanju bolesnika (vidjeti dio 4.9).

#### Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

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

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

Bolesnici sa suicidalnim događajima u anamnezi ili oni koji prije liječenja u većoj mjeri iskazuju suicidalne misli, više su izloženi opasnosti pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida pa ih je potrebno pažljivije nadzirati za vrijeme liječenja. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih

ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećani rizik za suicidalno ponašanje povezano s uzimanjem antidepresiva u usporedbi s uzimanjem placeba u skupinama u kojih 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.

### Serotoninski sindrom

Kao i pri primjeni drugih serotonergičkih lijekova, serotoninski sindrom, potencijalno smrtonosno stanje može se javiti pri liječenju venlafaksinom, posebno u slučaju njegove istodobne primjene s drugim tvarima koje utječu na serotonergički 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. inhibitor 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 (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog vegetativnog sustava (npr. tahikardija, nestabilni krvni tlak, hipertermija), neuromuskularna odstupanja (npr. hiperrefleksija, nekoordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, proljev). Teški oblik serotoninskog sindroma je sličan neuroleptičkom malignom sindromu koji uključuje hipertermiju, grčeve 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 serotonergički i/ili dopaminergički sustav neurotransmisije, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika osobito pri uvođenju terapije i povećanju doze.

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

### Glaukom uskog kuta

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

### Krvni tlak

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

### Srčana frekvencija

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

### Bolesti srca i opasnost od aritmije

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

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi produljenja QTc intervala, „Torsade de Pointes“ (TdP), ventrikularne tahikardije i fatalne srčane aritmije pri liječenju venlafaksinom, posebno kod predoziranja ili u bolesnika kod kojih su prisutni dugi rizični faktori koji mogu utjecati na produljenje QTc intervala/TdP. Stoga se, prije liječenja venlafaksinom, treba napraviti procjena odnosa koristi i rizika uzimanja lijeka u bolesnika s povećanim rizikom nastanka ozbiljnih srčanih aritmija ili produljenja QTc intervala.

### Konvulzije

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

### Hiponatrijemija

Slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH, engl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*) 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 ugrožavajućih krvarenja. SSRI/SNRI mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). U bolesnika koji se liječe venlafaksinom, povećan je rizik od krvarenja. Venlafaksin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa sklonošću krvarenju uključujući bolesnike koji uzimaju antikoagulanse i lijekove koji utječu na funkciju trombocita.

### Serumski kolesterol

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

### Istodobna primjena s lijekovima za gubitak tjelesne težine

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

### Manija/hipomanija

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

### Agresija

Pojava agresije zabilježena je kod malog broja bolesnika koji su se liječili antidepresivima, uključujući i venlafaksin. Ova pojava zabilježena je osobito u vrijeme započinjanja terapije, promjene doziranja te prestanka liječenja. Venlafaksin je potrebno oprezno koristiti u bolesnika koji su u prošlosti imali pojavu agresije.

### Prekid liječenja

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

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

### Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina se povezuje s nastankom akatizije koja je karakterizirana subjektivno neugodnim ili tjeskobnim 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 te je stoga potrebno savjetovati bolesnike o važnosti dentalne higijene.

### 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.

### Poremećaj seksualne funkcije

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

#### Interakcije lijeka s laboratorijskim testom

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

#### Pomoćne tvari

##### *Saharoza:*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Pedijatrijska populacija

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

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Inhibitori monoamino oksidaze (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 preporuča se kombinacija venlafaksina s reverzibilnim i selektivnim inhibitorima MAO, poput moklobemida. Nakon liječenja reverzibilnim inhibitorima MAO, može se napraviti i razmak kraći od 14 dana prije uvođenja terapije venlafaksinom. Preporučuje se prekinuti terapiju venlafaksinom najmanje 7 dana prije početka terapije reverzibilnim inhibitorima MAO (vidjeti dio 4.4).

##### *Reverzibilni, neselektivni MAO inhibitori (linezolid)*

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

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

#### Serotoninski sindrom



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

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

#### Tvari koje djeluju na središnji živčani sustav

Rizik 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

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 QT prolongacije i/ili ventrikularne aritmije (na primjer „*Torsades de pointes*“) je povećan pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji produljuju QT 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.

#### Utjecaj drugih lijekova na venlafaksin

##### *Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)*

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

ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati razine venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina.

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

#### Utjecaj venlafaksina na druge lijekove

##### *Litij*

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

##### *Diazepam*

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

##### *Imipramin*

Venlafaksin nije utjecao na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Pri primjeni dnevne doze od 75 mg do 150 mg venlafaksina, uočen je o dozi ovisan porast površine ispod krivulje (AUC) 2-OH-desipramina za 2,5 do 4,5 puta. Imipramin nije utjecao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. 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 oralnog klirensa, 70%-tni porast površine ispod koncentracijske krivulje (AUC), 88%-tni porast  $C_{max}$  haloperidola, dok je poluvrijeme eliminacije ostalo nepromijenjeno. Ovo je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika koji su istodobno pod terapijom venlafaksina i haloperidola. Nepoznato je kliničko značenje ove interakcije.

##### *Risperidon*

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

##### *Metoprolol*

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

##### *Indinavir*

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

##### *Lijekovi koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450*

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

##### *Oralni kontraceptivi*

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

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema primjerenih podataka o primjeni venlafaksina kod trudnica.

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

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

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

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

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

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

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

### Tablični popis nuspojava

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

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

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza*, aplastična anemija*, pancitopenija*, neutropenija*	Trombocitopenija*	
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija*		
Endokrini poremećaji				Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona*	Povišen prolaktin u krvi*	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit		Hiponatremija*		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Konfuzija*, depersonalizacija*, neuobičajeni snovi, nervoza, smanjen libido, agitacija*, anorgazmija	Manija hipomanija halucinacije, derealizacija, poremećaj orgazma, bruksizam*, apatija	Delirij*		Razmišljanja o samoubojstvu i suicidalno ponašanje <sup>a</sup> , agresija <sup>b</sup>
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja <sup>c</sup> , omaglica, sedacija	Akatizija* tremor, parestezija, disgeuzija/	Sinkopa, mioklonus, pogoršana koordinacija	Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*, serotoniniski sindrom*, konvulzije distonija*	Tardivna diskinezija*	

			nacija * poremećaj ravnoteže*, diskinezija*			
Poremećaji oka		Poremećaj vida poremećaj akomodacije uključujući zamućen vid, midrijaza,		Glaukom zatvorenog kuta*		
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus*				Vrtoglavica
Srčani poremećaji		Tahikardija, palpitacije*		„Torsade de pointes“*, ventrikularna tahikardija* ventrikularna fibrilacija, produljeni QT interval u EKG*		Stresna kardiomiopatija (Takotsubo kardiomiopatija)*
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija, navale vrućine	Ortostatska hipotenzija, hipotenzija*			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja*, zijevanje		Intersticijska bolest pluća*, plućna eozinofilija*;		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, suha usta, konstipacija	Proljev*, povraćanje	Krvarenje iz probavnog sustava*	Pankreatitis*		
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetrenih testova*	Hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza* (uključujući noćno znojenje*)	Osip, pruritus*	urtikarija*, alopecija*, ekhimozna,	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*,		

			angioedem*, fotosenzitivne reakcije	<i>Erythema multiforme*</i>		
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*, erektilna disfunkcija <sup>b</sup> , poremećaj ejakulacije <sup>b</sup>				postpartalno krvarenje <sup>d*</sup>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, astenija, zimica*			Krvarenje iz mukoznih membrana*	
Pretrage		Smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, povišene vrijednosti kolesterola u serumu			produljeno vrijeme krvarenja*	

\* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište.

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

<sup>b</sup> Vidjeti dio 4.4.

<sup>c</sup> U kliničkim ispitivanjima incidencija glavobolje kod bolesnika koji su uzimali venlafaksin i bolesnika koji su uzimali placebo bila je jednaka.

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

### Prekid liječenja

Prekid liječenja venlafaksinom (posebno nagli prestanak) često dovodi do pojave simptoma ustezanja. Omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), uznemirenost ili tjeskoba, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vrtoglavica, glavobolja i sindrom nalik gripi, smetnje vida i hipertenzija najčešće su zabilježene nuspojave. Općenito su te

nuspojave blage do umjerene i samoograničavajuće; međutim u nekih bolesnika mogu biti teške i/ili trajati duže vrijeme. Stoga se, ako terapija venlafaksinom više nije potrebna, preporučuje postupno ukidanje terapije i smanjivanje doze venlafaksina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Međutim, u nekih se bolesnika pojavila teška agresija i suicidalne ideje kada se doza smanjila ili tijekom prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Pedijatrijska populacija

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

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

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

Prema rezultatima objavljenih retrospektivnih studija, učestalost smrtnih slučajeva, 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 je u bolesnika liječenih venlafaksinom veći rizik od suicida nego u bolesnika 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.

### 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: praćenje srčanog ritma i vitalnih znakova. 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 afereza krvi vjerojatno neće biti od koristi. Nije poznat specifični antidot za venlafaksin.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

#### Mehanizam djelovanja

Vjeruje se da je mehanizam antidepresivnog djelovanja venlafaksina u ljudi povezan s njegovim jačanjem djelovanja neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu. Neklinička ispitivanja pokazuju da su venlafaksin i njegov glavni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV) inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Venlafaksin također slabije inhibira i pohranu dopamina. Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju  $\beta$ -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  $\alpha_1$ -adrenergičke receptore u mozgu štakora *in vitro*. Farmakološka aktivnost na tim receptorima može biti povezana s raznim nuspojavama, kao što su antikolinergičke, sedativne i kardiovaskularne nuspojave zabilježene pri primjeni drugih antidepresiva.

Venlafaksin ne inhibira monoaminooksidazu (MAO).

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Velike depresivne epizode

Djelotvornost venlafaksina s trenutnim oslobađanjem, kao terapije za velike depresivne epizode, prikazana je u pet randomiziranih, dvostruko-slijepih, placebo 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 placebo 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 doza od 150 do 225 mg na dan u odnosu na dozu od 75 mg na dan u šestomjesečnom ispitivanju.

### Panični poremećaj

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

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

### Elektrofiziologija srca

U namjenskom detaljnom QTc ispitivanju u zdravih bolesnika, venlafaksin nije produljio QT interval do klinički značajnog stupnja u supraterepijskoj 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 produljenja QTc intervala/TdP (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 u plazmi je  $5 \pm 2$  sati, odnosno ODV-a  $11 \pm 2$  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 predsistemskeg metabolizma. Nakon primjene venlafaksin tableta s trenutnim oslobađanjem, venlafaksin postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata, a ODV nakon 3 sata. Nakon primjene venlafaksin kapsula s produljenim oslobađanjem venlafaksin postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 5,5 sati, a ODV nakon 9 sati. Kad se jednake dnevne doze venlafaksina primjenjuju bilo u obliku tablete s trenutnim ili kapsule s produljenim oslobađanjem, apsorpcija je sporija pri primjeni kapsule s produljenim

oslobađanjem, ali je volumen apsorpcije isti kao i pri primjeni tablete s trenutnim oslobađanjem. Hrana ne utječe na bioraspoloživost venlafaksina i ODV-a.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Venlafaksin se 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.

#### *CYP2D6 ekstenzivni/spori metabolizatori*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U dijaliziranih ispitanika poluvrijeme eliminacije venlafaksina produljeno je za oko 180%, a klirens smanjen za oko 57% u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega, dok je poluvrijeme eliminacije ODV-a produljeno za oko 142%, a klirens smanjen za oko 56%. Dozu je potrebno podesiti 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 kod 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**

Sadržaj kapsule:

šećerne kuglice (saharoza + kukuruzni škrob)  
hipromeloza  
etilceluloza  
talk

Ovojnica kapsule:

75 mg kapsule s produljenim oslobađanjem  
željezov oksid, crveni (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

150 mg kapsule s produljenim oslobađanjem  
željezov oksid, žuti (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina  
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje:

šelak  
propilenglikol (E1520)  
amonijak, koncentrirana otopina  
željezov oksid, crni (E172)  
kalijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Alu/PVC/PVDC blisteri

Pakiranja s 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem.

Alu//PVC/PVDC perforirani blisteri s jediničnom dozom  
Pakiranje sa 100 x 1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Velafax XL 75 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-513371317  
Velafax XL 150 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-045409982

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18.05.2022. /-

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07.06.2024.