

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Efectin® ER, 75 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: venlafaksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda sadrži 75 mg venlafaksina (u obliku venlafaksin-hidrohlorida).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

Tvrde, dvodelne, neprovidne želatinske kapsule, svetloružičaste boje, veličine N°1.

Kapa kapsule ima odštampanu oznaku crvene boje "W", a telo kapsule oznaku crvene boje "75". Kapsule sadrže pelete bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje epizoda velike depresije.

Prevenција rekurencije epizoda velike depresije.

Lečenje generalizovanog anksioznog poremećaja.

Lečenje socijalnog anksioznog poremećaja.

Lečenje paničnog poremećaja, sa agorafobijom ili bez nje.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Epizode velike depresije

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Pacijenti kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom doze od 75 mg na dan, mogu imati koristi od povećanja doze do maksimalne doze od 375 mg dnevno. Doza se može povećavati u intervalima od 2 nedelje ili dužim. Ukoliko postoji klinička potreba, zbog težine simptoma, povećanje doze se može vršiti i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od 4 dana.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu treba povećavati tek nakon kliničke procene (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente treba lečiti dovoljno dugo, obično nekoliko meseci ili duže. Lečenje treba redovno ponovo procenjivati za svakog pacijenta posebno. Dugotrajno lečenje je potrebno za prevenciju rekurencije epizoda velike depresije (MDE). U većini slučajeva, preporučena doza za prevenciju rekurencije epizoda velike depresije je ista kao i doza primenjivana tokom epizode velike depresije.

Treba nastaviti sa uzimanjem antidepresiva najmanje 6 meseci nakon postizanja remisije.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Pacijenti kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom doze od 75 mg na dan, mogu imati koristi od povećanja doze do maksimalnih 225 mg dnevno. Povećavanje doze može se vršiti u intervalima od dve nedelje ili dužim.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu treba povećavati tek nakon kliničke procene (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente treba lečiti dovoljno dugo, obično nekoliko meseci ili duže. Lečenje treba redovno ponovo procenjivati za svakog pacijenta posebno.

Socijalni anksiozni poremećaj

Preporučena doza venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Nema dokaza da veće doze obezbeđuju dodatno poboljšanje.

Međutim, kod pojedinih pacijenata, kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom doze od 75 mg dnevno, može se razmotriti povećanje doze do maksimalno 225 mg dnevno. Povećavanje doze može se vršiti u intervalima od dve nedelje ili dužim.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu treba povećavati tek nakon kliničke procene (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente treba lečiti dovoljno dugo, obično nekoliko meseci ili duže. Lečenje treba redovno ponovo procenjivati za svakog pacijenta posebno.

Panični poremećaj

Preporuka je da se doza od 37,5 mg na dan venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem primenjuje 7 dana. Nakon toga dozu treba povećati na 75 mg na dan. Pacijentima kod kojih ne dođe do poboljšanja sa dozom od 75 mg na dan može koristiti povećavanje doze do maksimalne doze od 225 mg dnevno. Povećanje doze može se vršiti u intervalima od dve nedelje ili dužim.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu treba povećavati samo nakon kliničke procene (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente treba lečiti dovoljno dugo, obično nekoliko meseci ili duže. Lečenje treba redovno procenjivati za svakog pacijenta posebno.

Stariji pacijenti

Smatra se da nije potrebno posebno podešavanje doze venlafaksina samo na osnovu godina pacijenta. Međutim, oprez treba da postoji prilikom lečenja starijih pacijenata (zbog mogućnosti da postoji oštećenje funkcije bubrega i promena u osetljivosti i afinitetu neurotransmitera što se najčešće dešava tokom starenja).

Uvek treba primenjivati najnižu efektivnu dozu, a pacijente treba pažljivo pratiti kada je potrebno povećati dozu.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena venlafaksina kod dece i adolescenata.

U kontrolisanim kliničkim studijama sprovedenim kod dece i adolescenata sa velikom depresijom, nije dokazana efikasnost venlafaksina u ovoj populaciji pacijenata, tako da nema dokaza za primenu venlafaksina u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Efikasnost i bezbednost venlafaksina u drugim indikacijama kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, nisu ustanovljene.

Pacijenati sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, generalno, treba razmotriti smanjenje doze za 50%. Međutim, zbog inter-individualne varijabilnosti u klirensu leka, poželjno je, individualno, za svakog pacijenta posebno podesiti dozu.

Podaci o primeni venlafaksina kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre su ograničeni. Savetuje se oprez, treba razmotriti smanjenje doze za više od 50%. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre treba proceniti potencijalnu korist od terapije u odnosu na rizik.

Pacijenati sa oštećenjem funkcije bubrega

Iako nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) 30-70 mL/min, savetuje se oprez. Kod pacijenata na hemodijalizi i kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (GFR<30 mL/min), dozu treba smanjiti za 50%. Zbog inter-individualne varijabilnosti u klirensu leka, potrebno je, individualno, za svakog pacijenta posebno podesiti dozu.

Simptomi obustave koji se javljaju po prestanku terapije

Nagli prekid terapije treba izbegavati. Prilikom prekida primene venlafaksina, dozu treba postepeno smanjivati tokom najmanje nedelju ili dve, da bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave leka (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ukoliko se jave nepodnošljivi simptomi nakon smanjenja doze ili prekida terapije, treba razmotriti ponovno uvođenje prethodno propisane doze. Zatim, lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali postepenije.

Način primene

Za oralnu primenu.

Preporučuje se da se kapsule venlafaksina sa produženim oslobađanjem uzimaju uz obrok, u približno isto vreme svakog dana. Kapsulu treba progutati celu, sa tečnošću. Kapsule se ne smeju deliti, lomiti, žvakati, niti rastvarati.

Pacijenti koji su lečeni tabletama venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem, mogu biti prebačeni na kapsule venlafaksina sa produženim oslobađanjem u najbližoj ekvivalentnoj dnevnoj dozi. Na primer, tablete venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem od 37,5 mg dva puta dnevno, mogu se zameniti kapsulama venlafaksina sa produženim oslobađanjem od 75 mg jednom dnevno. Potrebno je individualno prilagoditi dozu pacijentu.

Kapsule venlafaksina sa produženim oslobađanjem sadrže pelete koje sporo oslobađaju aktivnu supstancu u digestivni trakt. Nerastvorljivi deo ovih peleta se izlučuje fecesom i može se videti u fecesu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Kontraindikovana je istovremena primena venlafaksina i ireverzibilnih inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma sa simptomima kao što su agitacija, tremor i hipertermija. Lečenje venlafaksinom se ne sme započeti najmanje 14 dana od prekida terapije sa nekim od ireverzibilnih MAOI.

Lečenje venlafaksinom se mora prekinuti najmanje 7 dana pre početka terapije nekim od ireverzibilnih MAOI (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Suicid/suicidalne misli ili pogoršanje kliničkog stanja

Depresija se karakteriše povećanim rizikom od javljanja suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (suicidalni događaji). Ovaj rizik postoji dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Kako do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja terapije ili više, pacijente treba pažljivo pratiti dok ne dođe do poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo pokazuje da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

I druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje venlafaksin takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih događaja. Pored toga, ova stanja se mogu javljati istovremeno sa velikim depresivnim poremećajem. Stoga, pri lečenju pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima, treba primeniti iste mere opreza kao i pri lečenju velikog depresivnog poremećaja.

Kod pacijenata koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili kod onih kod kojih se zapaža značajan stepen suicidalnih ideja pre početka terapije, postoji veći rizik od pojave suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva, tako da ih treba pažljivo pratiti tokom terapije. Meta-analiza placebo-kontrolisanih kliničkih studija sa antidepresivima, kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja u grupi pacijenata koji su bili na antidepresivima u odnosu na placebo, kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata, naročito onih sa visokim rizikom, posebno na početku terapije i nakon promene doze. Pacijente kao i osobe koje se brinu o njima, treba savetovati da pažljivo prate svako kliničko pogoršanje, pojavu suicidalnog ponašanja ili razmišljanja kao i neuobičajne promene u ponašanju, i da se odmah jave lekaru ukoliko se jave ovakvi simptomi.

Pedijatrijska populacija

Lek Efectin ER se ne sme koristiti u lečenju dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaji samoubistva i suicidalne misli) i neprijateljski stav (pretežno agresija, suprotstavljanje i bes) u kliničkim ispitivanjima uočeni su mnogo češće kod dece i adolescenata koji su bili na antidepresivima u odnosu na one koji su bili u placebo grupi. Ako se, na osnovu kliničke potrebe, ipak donese odluka o lečenju, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnog ponašanja. Osim toga, nema podataka o dugotrajnoj bezbednosti ovog leka kod dece i adolescenata, odnosno njegovim efektima na rast, sazrevanje, kognitivni razvoj i ponašanje.

Serotoninski sindrom

U toku terapije venlafaksinom, kao i pri primeni drugih serotonergičkih lekova, može se javiti serotoninski sindrom, stanje koje potencijalno ugrožava život, posebno ukoliko se venlafaksin primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji utiču na serotonergički neurotransmiterski sistem (uključujući triptane, SSRI, SNRI, litijum, sibutramin, kantaron [Hypericum perforatum], fentanil i njegove analoge, tramadol,

dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), sa lekovima koji smanjuju metabolizam serotonina (kao što su inhibitori MAO, npr. metilensko plavo), sa prekursorima serotonina (kao što su suplementi triptofana) ili sa antipsihoticima odnosno drugim dopaminskim antagonistima (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne poremećaje (hiperrefleksija, poremećaj koordinacije) i/ili gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, dijareja). Serotoninski sindrom, u najtežoj formi, podseća na NMS, i odlikuje se simptomima kao što su hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa brzim promenama vitalnih parametara i mentalnog statusa.

Ukoliko je istovremena primena venlafaksina i drugih lekova koji mogu uticati na serotonergički i/ili dopaminergički neurotransmiterski sistem, klinički potrebna, savetuje se pažljivo praćenje pacijenata, naročito tokom započinjanja terapije i povećavanja doze.

Ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina i prekursora serotonina (kao što su suplementi triptofana).

Glaukom uskog ugla

Pri primeni venlafaksina, može doći do pojave midrijaze. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata sa povišenim intraokularnim pritiskom i pacijenata sa rizikom od nastanka akutnog glaukoma uskog ugla (glaukoma zatvorenog ugla).

Krvni pritisak

Pri primeni venlafaksina često je prijavljivano dozno-zavisno povećanje krvnog pritiska. U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi ozbiljnog povećanja krvnog pritiska koje je zahtevalo hitne terapijske mere. Kod svih pacijenata, pre početka terapije, treba proveriti krvni pritisak, a postojeću hipertenziju treba staviti pod kontrolu pre započinjanja terapije venlafaksinom. Krvni pritisak treba proveravati periodično, nakon započinjanja terapije i nakon povećanja doze. Oprez je potreban kod pacijenata kod kojih povećanje krvnog pritiska može da dovede do pogoršanja postojećih bolesti, npr. kod pacijenata sa oštećenom srčanom funkcijom.

Rad srca

Može se javiti ubrzan rad srca, posebno pri uzimanju većih doza venlafaksina. Oprez je potreban kod pacijenata kod kojih ubrzan rad srca može da dovede do pogoršanja postojećih bolesti.

Bolesti srca i rizik od aritmija

Venlafaksin nije ispitivan kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda ili nestabilnim srčanim oboljenjem u anamnezi. Zbog toga je potreban oprez kada se venlafaksin primenjuje kod ovih pacijenata.

U postmarketinškom periodu, prijavljeni su slučajevi produženja QTc intervala, *Torsade de Pointes* (TdP), ventrikularnih tahikardija i srčanih aritmija sa smrtnim ishodom pri primeni venlafaksina, naročito u slučaju predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc intervala odnosno razvoj TdP. Pre propisivanja venlafaksina pacijentima sa visokim rizikom od ozbiljnih srčanih aritmija ili produženja QTc intervala, treba proceniti odnos između rizika i koristi od terapije venlafaksinom.

Konvulzije

U toku terapije venlafaksinom mogu se javiti konvulzije. Kao i kod drugih antidepressiva, venlafaksin treba oprezno uvoditi u terapiju kod pacijenata koji su nekada imali konvulzije i te pacijente zatim treba pažljivo pratiti. Terapiju treba prekinuti kod svakog pacijenta kod koga se jave konvulzije.

Hiponatremija

Pri lečenju venlafaksinom može doći do pojave hiponatremije i/ili sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH). Ovo je najčešće prijavljivano kod pacijenata sa smanjenim volumenom ekstracelularne tečnosti i kod dehidriranih pacijenata. Stariji pacijenti, pacijenti koji uzimaju diuretike i pacijenti kod kojih je iz drugih razloga smanjen volumen ekstracelularne tečnosti su pod velikim rizikom od ovakvih neželjenih događaja.

Abnormalno krvarenje

Lekovi koji inhibiraju preuzimanje serotonina mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Događaji povezani sa krvarenjem prilikom primene SSRI i SNRI varirali su od ekhimoza, hematoma, epistakse i petehija do gastrointestinalnih i životno-ugrožavajućih hemoragija. Rizik od hemoragije može biti povećan kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. Kao i druge inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina, i venlafaksin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji sklonost ka krvarenju, uključujući pacijente koji su na terapiji antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita.

Koncentracija holesterola u serumu

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama, nakon najmanje 3 meseca ispitivanja uočeno je klinički značajno povećanje holesterola u serumu kod 5,3% pacijenata lečenih venlafaksinom i 0,0% pacijenata na placebo. Treba razmotriti praćenje koncentracije holesterola u serumu tokom dugotrajne terapije venlafaksinom.

Istovremena primena sa preparatima za smanjenje telesne mase

Bezbednost i efikasnost primene venlafaksina u kombinaciji sa preparatima za smanjenje telesne mase, uključujući fentermin, nije ustanovljena. Ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina i preparata za smanjenje telesne mase. Venlafaksin nije indikovano za smanjenje telesne mase, ni sam, ni u kombinaciji sa drugim proizvodima.

Manija/hipomanija

Kod malog broja pacijenata sa poremećajima raspoloženja koji se leče antidepresivima uključujući venlafaksin, može se javiti manija/hipomanija. Kao i ostale antidepresive, i venlafaksin treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji u anamnezi ili porodičnoj anamnezi imaju bipolarni poremećaj.

Agresija

Kod manjeg broja pacijenata koji su lečeni antidepresivima uključujući venlafaksin, može se javiti agresija. Ova neželjena reakcija prijavljena je na početku terapije, pri promeni doze ili pri prekidu primene leka. Kao i druge antidepresive, i venlafaksin treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa agresijom u anamnezi.

Prekid terapije

Simptomi obustave leka prilikom prekida terapije su česti, posebno ukoliko se naglo prekine sa terapijom (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama, neželjeni događaji uočeni nakon prekida terapije (tokom postepenog smanjenja doze i prekida terapije) javili su se kod oko 31% pacijenata koji su lečeni venlafaksinom i 17% pacijenata koji su uzimali placebo.

Rizik od javljanja simptoma obustave zavisi od nekoliko faktora kao što su: trajanje terapije, primenjivana doza kao i brzinu kojom se smanjuje doza pri obustavi terapije. Vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja su najčešće prijavljene reakcije. Obično su ovi simptomi blagi do umereni; međutim, kod nekih pacijenata mogu biti i teški. Obično se javljaju tokom prvih

nekoliko dana od prekida terapije, a veoma retko su prijavljivani kod pacijenata koji su slučajno preskočili dozu. Najčešće ovi simptomi sami prolaze u okviru 2 nedelje, iako u pojedinim slučajevima mogu trajati i duže (2-3 meseca ili više). Preporučuje se da se prilikom prekida terapije venlafaksinom, doza postepeno smanjuje tokom nekoliko nedelja ili meseci, u skladu sa potrebama pacijenata (videti odeljak 4.2).

Akatizija/psihomotorni nemir

Primena venlafaksina se povezuje sa pojavom akatizije, koju karakteriše subjektivan osećaj unutrašnjeg nemira i potreba za kretanjem često udružena sa nemogućnošću da se mirno sedi ili stoji. Ova neželjena reakcija se najčešće javlja u prvim nedeljama lečenja. Kod pacijenata kod kojih se razviju ovakvi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Suvoća usta

Suvoća usta je prijavljena kod 10% pacijenata koji su lečeni venlafaksinom. Ovo može povećati rizik od pojave karijesa, pa pacijentima treba ukazati na značaj higijene usne duplje.

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija lekovima iz grupe SSRI ili venlafaksinom može dovesti do promene u kontroli glikemije. Može biti potrebno prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Interakcije sa laboratorijskim testovima

Kod pacijenata na terapiji venlafaksinom zabeleženi su lažno pozitivni rezultati imunoloških testova na fenciklidin (PCP) i amfetamin. Ovakvi rezultati se javljaju usled nedostatka specifičnosti *screening* testova. Lažno pozitivni rezultati se mogu javiti i do nekoliko dana nakon završetka terapije venlafaksinom. Za razlikovanje venlafaksina od fenciklidina i amfetamina treba koristiti konfirmativne testove kao što je gasna hromatografija/masena spektrometrija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Ireverzibilni neselektivni MAOI

Venlafaksin se ne sme primenjivati u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Terapija venlafaksinom se može započeti tek po isteku najmanje 14 dana od prekida primene ireverzibilnih neselektivnih MAOI. Primena venlafaksina mora se prekinuti najmanje 7 dana pre početka terapije nekim od ireverzibilnih neselektivnih MAOI (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Reverzibilni selektivni inhibitor MAO-A (moklobemid)

Zbog rizika od pojave serotoninskog sindroma, ne preporučuje se primena venlafaksina u kombinaciji sa reverzibilnim i selektivnim MAOI, kao što je moklobemid. Nakon terapije reverzibilnim MAOI, terapija venlafaksinom može se započeti u periodu obustave kraćem od 14 dana. Preporučuje se prekid primene venlafaksina najmanje 7 dana pre početka terapije nekim od reverzibilnih MAOI (videti odeljak 4.4).

Reverzibilni neselektivni MAOI (linezolid)

Antibiotik linezolid je slab reverzibilni i neselektivni MAOI i ne treba ga davati pacijentima koji se leče venlafaksinom (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji su nedavno prekinuli primenu MAOI i počeli da uzimaju venlafaksin ili kojima je terapija venlafaksinom ukinuta uoči uvođenja terapije sa MAOI, prijavljene su teške neželjene reakcije. Reakcije su obuhvatale tremor, grčenje mišića, dijforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo lica, vrtoglavicu i hipertermiju sa simptomima sličnim neuroleptičnom malignom sindromu, konvulzije i smrt.

Serotoninski sindrom

Kao i pri primeni drugih serotonergičkih lekova, u toku terapije venlafaksinom može da se javi serotoninski sindrom, stanje koje potencijalno ugrožava život, naročito pri istovremenoj primeni drugih lekova koji mogu da utiču na serotonergički neurotransmiterski sistem (npr. triptani, SSRI, SNRI, litijum, sibutramin, kantarion [*Hypericum perforatum*], fentanil i njegovi analozi, tramadol, deksrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), lekova koji ometaju metabolizam serotonina (kao što su inhibitori MAO, npr. metilensko plavo), prekursora serotonina (kao što su suplementi triptofana) ili antipsihotika odnosno drugih dopaminskih antagonista (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Ukoliko je istovremena terapija venlafaksinom i SSRI, SNRI ili agonistom serotoninskog receptora (triptanom) klinički opravdana, preporučuje se da pacijent bude pod pažljivim nadzorom, pogotovo pri uvođenju terapije i povećavanju doze. Ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina i prekursora serotonina (npr. suplementi triptofana) (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji deluju na CNS

Rizik primene venlafaksina sa drugim lekovima koji deluju na CNS nije sistematski evaluiran. U tom smislu, savetuje se oprez ako je neophodno istovremeno primenjivati venlafaksin sa tim lekovima.

Etanol

Venlafaksin nije pojačavao efekte etanola na oštećenje mentalne ili psihomotorne funkcije. Ipak, kao i kod primene drugih lekova koji deluju na CNS, pacijentima treba savetovati da izbegavaju konzumiranje alkohola dok uzimaju venlafaksin.

Lekovi koji produžavaju QT interval

Rizik od produženja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) povećan je prilikom istovremene primene lekova koji produžavaju QTc interval. Istovremenu primenu ovih lekova treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Ovo se odnosi na sledeće klase lekova:

- antiaritmici grupe Ia i III (npr. hinidin, amjodaron, sotalol, dofetilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin)
- neki makrolidi (npr. eritromicin)
- neki antihistaminici
- neki hinolonski antibiotici (npr. moksifloksacin)

S obzirom na to da ovaj spisak nije konačan, potrebno je izbegavati istovremenu primenu i sa drugim lekovima za koje je poznato da značajno produžavaju QT interval.

Uticaj drugih lekova na venlafaksin

Ketokonazol (CYP3A4 inhibitor)

U farmakokinetičkoj studiji sa ketokonazolom kod pacijenata sa brzim (EM) i sporim metabolizmom (PM) CYP2D6, kod ispitanika su registrovane povišene koncentracije PIK vrednosti venlafaksina (70% kod CYP2D6 PM i 21% kod CYP2D6 EM pacijenata) i O-demetilvenlafaksina (ODV) (33% kod CYP2D6 PM i 23% kod CYP2D6 EM pacijenata) posle primene ketokonazola. Istovremena primena inhibitora CYP3A4 (atazanavira, klaritrominica, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati koncentracije venlafaksina i O-demetilvenlafaksina. Shodno tome se preporučuje poseban oprez ako terapija obuhvata istovremenu primenu inhibitora CYP3A4 i venlafaksina.

Uticaj venlafaksina na druge lekove

Litijum

Istovremena primena venlafaksina i litijuma može da dovede do pojave serotoninskog sindroma (videti Serotoninski sindrom).

Diazepam

Venlafaksin ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i njegovog aktivnog metabolita, demetildiazepama. Izgleda da diazepam ne utiče na farmakokinetiku ni venflaksina, ni O-demetilvenlafaksina. Nije poznato da li postoji farmakokinetička i/ili farmakodinamska interakcija sa ostalim benzodiazepinima.

Imipramin

Venlafaksin nije uticao na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Uočeno je dozno zavisno povećanje PIK vrednosti 2-OH-dezipramina 2,5 do 4,5 puta u zavisnosti od doze, nakon primene 75mg do 150mg venlafaksina dnevno. Imipramin nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i O-demetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat. Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene venlafaksina i imipramina.

Haloperidol

Farmakokinetičke studije sa haloperidolom su pokazale smanjenje ukupnog klirensa haloperidola nakon oralne primene za 42%, 70% povećanje PIK, 88% povećanje C_{max} , dok se poluvreme eliminacije ne menja. Ova saznanja treba uzeti u obzir prilikom istovremene primene haloperidola i venlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Risperidon

Venlafaksin je povećavao PIK risperidona za 50%, ali ne utiče značajno na farmakokinetički profil ukupne aktivnosti (risperidona i 9-hidroksirisperidona). Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Metoprolol

Istovremena primena venlafaksina i metoprolola zdravim dobrovoljcima u ispitivanju farmakokinetičke interakcije za oba leka, imala je za posledicu povećanje koncentracija metoprolola u plazmi za oko 30-40%, bez promene koncentracije aktivnog metabolita leka, α -hidroksimetoprolola, u plazmi. Klinički značaj ovog otkrića kod hipertenzivnih pacijenata nije poznat. Metoprolol nije uticao na farmakokinetički profil venlafaksina i njegovog aktivnog metabolita, O-demetilvenlafaksina. Neophodan je oprez pri istovremenoj primeni venlafaksina i metoprolola.

Indinavir

Farmakokinetičke studije su pokazale 28% smanjenje vrednosti PIK i 36% smanjenje vrednosti C_{max} za indinavir. Indinavir nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i O-demetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni venlafaksina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Venlafaksin se sme primeniti trudnicama samo ukoliko očekivana korist od terapije prevazilazi bilo koji mogući rizik.

Kao i kod drugih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI/SNRI), mogu se javiti simptomi obustave kod novorođenčadi ako je trudnica uzimala venlafaksin do porođaja ili neposredno pre porođaja. U pojedinim slučajevima kod novorođenčadi koji su bili izloženi venlafaksinu u kasnom trećem trimestru

trudnoće, javljale su se komplikacije koje su zahtevale: hranjenje pomoću sonde, primenu asistiranu ventilaciju ili produženu hospitalizaciju. Ovakve komplikacije se mogu javiti odmah nakon porođaja.

Epidemiološki podaci pokazuju da primena SSRI u trudnoći, naročito u kasnoj trudnoći može dovesti do povećanja rizika od pojave perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (PPHN). Iako nisu sprovedene studije koje bi ispitala povezanost PPHN i primene SNRI, potencijalni rizik od PPHN se ne može isključiti sa venlafaksinom, s obzirom na poznat mehanizam delovanja (inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina).

Ako je majka koristila SSRI/SNRI u odmakloj trudnoći, kod novorođenčadi se mogu javiti sledeći simptomi: razdražljivost, tremor, hipotonija, uporan plač, poremećaji u sisanju i spavanju. Ovi simptomi se mogu javiti ili usled serotonegričkih efekata venlafaksina ili usled izloženosti leku. U većini slučajeva, ove komplikacije se uočavaju odmah nakon porođaja ili u roku od 24 sata od porođaja.

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit, O-demetilvenlafaksin, se izlučuju u majčino mleko. U postmarketinškom periodu kod dece koju su dojile majke lečene venlafaksinom, prijavljeni su razdražljivost, plakanje i poremećaji spavanja. Simptomi slični simptomima obustave terapije venlafaksinom, takođe su prijavljeni nakon prekida dojenja. Ne može se isključiti rizik za odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Efectin ER mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Efectin ER za ženu.

Plodnost

Uočena je smanjena plodnost kod mužjaka i ženki pacova koji su bili izloženi O-demetilvenlafaksinu. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Svaki psihoaktivni lek može da umanjuje sposobnost rasuđivanja, razmišljanja ili motorne sposobnosti. Stoga, svi pacijenti koji uzimaju venlafaksin moraju biti upozoreni da lek može uticati na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije koje su prijavljene kao veoma česte (>1/10) u kliničkim studijama su mučnina, suvoća usta, glavobolja i znojenje (uključujući noćno znojenje).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su dole navedene prema sistemu organa i učestalosti, a prikazane su prema opadajućoj ozbiljnosti sa medicinskog aspekta u okviru svake kategorije učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Aganulocitoza*, Aplastična anemija*, Pancitopenija*, Neutropenija*	Trombocitopenija*	
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktička reakcija*		
Endokrini poremećaji				Neadekvatna sekrecija antidiuretičkog hormona*	Povišene vrednosti prolaktina*	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjenje apetita		Hiponatremija*		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Stanje konfuzije*, Depersonalizacija*, Neuobičajeni snovi, Nervoza, Smanjen libido, Agitacija*, Anorgazmija	Manija, Hipomanija, Halucinacije, Derealizacija, Poremećaj orgazma, Bruksizam* Apatija	Delirijum*		Suicidalne ideje i ponašanje ^a , Agresija ^b
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja* ^c , Vrtoglavica, Sedacija	Akatizija*, Tremor, Parestezija, Disgeuzija	Sinkopa, Mioklonus, Poremećaj ravnoteže*, Poremećaj koordinacije*, Diskinezija*	Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*, Serotoninski sindrom*, Konvulzije, Distonija*	Tardivna diskinezija*	
Poremećaji oka		Poremećaj vida, Poremećaj akomodacije oka, uključujući zamućenje vida, Midrijaza		Glaukom zatvorenog ugla*		
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus*				Vertigo

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Kardiološki poremećaji		Tahikardija, Palpitacije*		<i>Torsade de pointes</i> *, Ventrikularna tahikardija*, Ventrikularna fibrilacija, Produženje QT intervala na elektrokardiogramu*		
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija, Naleti vrućine/crvenila	Posturalna hipotenzija, Hipotenzija*			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispnea*, Zevanje		Intersticijalna bolest pluća*, Plućna eozinofilija*		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, Suvoća usta, Konstipacija	Dijareja*, Povraćanje	Gastrointestinalna hemoragija	Pankreatitis*		
Hepatobilijarni poremećaji			Izmenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre*	Hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza* (uključujući noćno znojenje)*	Osip, Pruritus*	Urtikarija*, Alopecija*, Ekchimoze, Angioedem*, Reakcija fotosenzitivnosti	<i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> *, Toksična epidermalna nekroliza*, Multififormni eritem*		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Hipertonija		Rabdomioliza*		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Otežan početak mokrenja, Retencija urina, Polakiurija*	Urinarna inkontinencija*			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Menoragija*, Metroragija*, Eretilna disfunkcija, Poremećaj ejakulacije				

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, Astenija, Jeza*			Mukozna hemoragija*	
Ispitivanja		Povećanje telesne mase, Smanjenje telesne mase, Povišen nivo serumskog holesterola			Produženo vreme krvarenja*	

*Neželjene reakcije koje su identifikovane u postmarketinškom periodu

a Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja su prijavljeni tokom terapije venlafaksinom ili ubrzo nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

b Videti odeljak 4.4

c Rezultati objedinjenih kliničkih ispitivanja pokazuju da je incidencija javljanja glavobolje pri primeni venlafaksina slična u odnosu na placebo.

Prekid terapije

Prekid terapije venlafaksinom (naročito ako se naglo prekine) obično je praćen simptomima obustave. Najčešće prijavljene reakcije su vrtoglavica, poremećaji čula (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vertigo, glavobolja i sindrom gripa. Obično su ovi simptomi blagi do umereni i samoograničavajući; međutim, kod nekih pacijenata oni mogu biti ozbiljni i mogu duže trajati. Stoga se savetuje, kada terapija venlafaksinom nije više neophodna, da se doza postepeno smanjuje do prekida terapije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Uopšteno, profil neželjenih reakcija venlafaksina (u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima) kod dece i adolescenata (6 do 17 godina) bio je sličan profilu kod odraslih. Kao i kod odraslih, registrovani su smanjeni apetit, gubitak telesne mase, povišen krvni pritisak i povišen nivo serumskog holesterola (videti odeljak 4.4).

U pedijatrijskim kliničkim studijama, kao neželjena reakcija je prijavljena pojava suicidalnih ideja. Takođe je prijavljena povećana učestalost pojave neprijateljskog ponašanja i samopovređivanja, naročito kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem.

Kod pedijatrijskih pacijenata prijavljene su i sledeće neželjene reakcije: abdominalni bol, agitacija, dispepsija, ekhimoze, krvarenje iz nosa i mijalgija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U postmarketinškom iskustvu, predoziranje venlafaksinom bilo je prijavljeno uglavnom u kombinaciji sa alkoholom i/ili drugim lekovima. Najčešće registrovani neželjeni događaji kod predoziranja bili su: tahikardija, promena nivoa svesti (u rasponu od somnolencije do kome), midrijaza, konvulzije i povraćanje. Registrovane su i promene elektrokardiograma (npr. produženje QT intervala, blok grane, produžavanje QRS), ventrikularna tahikardija, bradikardija, hipotenzija, vertigo i smrt.

Prema objavljenim retrospektivnim studijama, predoziranje venlafaksinom može da prati veći rizik od smrtnog ishoda nego što je slučaj sa SSRI antidepressivima, ali ipak niži od rizika koji prati triciklične antidepressive. Epidemiološke studije su pokazale da pacijenti tretirani venlafaksinom imaju veći faktor rizika za suicid nego pacijenti lečeni sa SSRI. Nije sasvim jasno u kojoj meri ovo saznanje o povećanom riziku za smrtnu ishodu može da se pripisuje toksičnosti venlafaksina pri predoziranju, a koliko nekim karakteristikama pacijenata lečenih venlafaksinom. Pri propisivanju venlafaksina, treba voditi računa da se propiše najmanja količina leka potrebna za dobru kontrolu pacijenta, kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Preporučena terapija

Preporučuje se primena opštih suportivnih i simptomatskih mera; mora se vršiti praćenje srčanog ritma i znakova vitalnih funkcija. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od aspiracije, ne preporučuje se indukovanje emeze. Lavaža želuca može biti indikovana ako se vrši ubrzo nakon unosa leka ili kod pacijenata kod kojih su prisutni simptomi. Primena aktivnog uglja može takođe ograničiti resorpciju aktivne supstance. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i transfuzija verovatno nisu od koristi. Za venlafaksin ne postoje specifični antidoti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali antidepressivi

ATC šifra: N06AX16

Mehanizam dejstva

Smatra se da je mehanizam antidepressivnog dejstva venlafaksina kod ljudi povezan sa pojačanjem aktivnosti neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu. Preklinička ispitivanja su pokazala da su venlafaksin i njegov glavni metabolit, O-demetilvenlafaksin (ODV), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina. Venlafaksin takođe slabo inhibira preuzimanje dopamina. Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju β -adrenergički odgovor nakon akutne (jedna doza) i hronične primene. Venlafaksin i ODV su veoma slični u odnosu na njihovo ukupno dejstvo na ponovno preuzimanje neurotransmitera i vezivanje za receptore.

In vitro ispitivanjima na mozgu pacova utvrđeno je da venlafaksin praktično nema afinitet za muskarinske, holinergičke, H_1 -histaminergičke ili α_1 -adrenergičke receptore. Farmakološka aktivnost na ovim receptorima može biti povezana sa različitim neželjenim efektima, kao što su antiholinergički, sedativni i kardiovaskularni neželjeni efekti, koji se sreću kod drugih antidepressiva.

Venlafaksin ne deluje inhibitorno na monoaminoooksidazu (MAO).

In vitro studije su pokazale da venlafaksin gotovo nema afinitet za receptore osetljive na opijate ili benzodiazepine.

Klinička efikasnost i bezbednost

Epizode velike depresije

Efikasnost venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem, u lečenju epizode velike depresije ustanovljena je u pet randomizovanih, dvostruko slepih, placebo kontrolisanih, kratkotrajnih studija koje su trajale od 4 do 6 nedelja, za doze do 375 mg dnevno. Efikasnost venlafaksina sa produženim oslobađanjem, u lečenju epizode velike depresije, ustanovljena je u dve placebo kontrolisane, kratkotrajne studije u trajanju 8-12 nedelja, sa dozama od 75 mg do 225 mg dnevno.

U jednoj dugotrajnoj studiji, odrasli ambulantni pacijenti koji su tokom 8-nedeljnog otvorenog ispitivanja odgovorili na terapiju venlafaksinom sa produženim oslobađanjem (75, 150 ili 225 mg), randomizovani su ili da nastave lečenje sa istom dozom venlafaksina sa produženim oslobađanjem ili da primaju placebo, tokom perioda od 26 nedelja, radi praćenja pojave relapsa.

U drugoj dugotrajnoj studiji, ustanovljena je efikasnost venlafaksina u prevenciji rekurencije depresivnih epizoda tokom perioda od 12 meseci u placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj kliničkoj studiji kod odraslih ambulantnih pacijenata sa rekurentnim epizodama velike depresije koji su odgovorili na terapiju venlafaksinom (100 do 200 mg dnevno, podeljeno u dve doze) tokom poslednje depresivne epizode.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Efikasnost venlafaksina, u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem, u lečenju generalizovanog anksioznog poremećaja ustanovljena je u dve placebo kontrolisane, 8- nedeljne studije sa fiksnim dozama leka (75 do 225 mg dnevno), jednoj 6-mesečnoj, placebo kontrolisanoj studiji sa fiksnim dozama leka (75 do 225 mg dnevno) i jednoj 6-mesečnoj, placebo kontrolisanoj studiji sa fleksibilnim dozama leka (37,5; 75; 150 mg dnevno). Sve studije sprovedene su kod odraslih ambulantnih pacijenata.

Iako je i doza venlafaksina od 37,5mg dnevno pokazala superiornost u odnosu na placebo, sa ovom dozom nije pokazana konzistentna efikasnost, kao sa većim dozama leka.

Socijalni anksiozni poremećaj

Efikasnost venlafaksina, u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem, u lečenju socijalnog anksioznog poremećaja ustanovljena je u četiri dvostruko slepe, multicentrične, placebo kontrolisane studije sa paralelnim grupama i fleksibilnim dozama leka kod odraslih ambulantnih pacijenata, koje su trajale 12 nedelja i jednoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sa paralelnim grupama i fiksnim/fleksibilnim dozama leka kod odraslih ambulantnih pacijenata, koja je trajala 6 meseci. Pacijenti su dobijali doze u rasponu od 75 mg do 225 mg dnevno. U studiji koja je trajala 6 meseci, nije pokazana veća efikasnost u grupama koje su uzimale doze od 150-225 mg dnevno, u odnosu na one koje su bile na dozama od 75 mg dnevno.

Panični poremećaj

Efikasnost venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem u terapiji paničnog poremećaja ustanovljena je u dve multicentrične, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije u trajanju od 12 nedelja, sprovedene kod odraslih ambulantnih pacijenata sa paničnim poremećajem, sa agorafobijom ili bez nje. Početna doza u ovim studijama bila je 37,5 mg dnevno tokom 7 dana. Pacijenti su zatim dobijali fiksne doze od 75 ili 150 mg dnevno u jednoj studiji i 75 ili 225 mg dnevno u drugoj studiji.

Efikasnost u lečenju paničnog poremećaja ustanovljena je takođe i u jednoj dugotrajnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sa paralelnim grupama, u kojoj je ispitivana dugoročna bezbednost, efikasnost i prevencija relapsa kod odraslih ambulantnih pacijenata koji su odgovorili na terapiju tokom otvorene faze studije. Pacijenti su nastavili da uzimaju istu dozu venlafaksina sa produženim oslobađanjem koju su uzimali na kraju otvorene faze studije (75, 150 ili 225 mg).

5.2. Farmakokinetički podaci

Venlafaksin se u velikoj meri metaboliše, primarno do aktivnog metabolita, O-demetilvenlafaksina (ODV). Prosečne vrednosti \pm SD poluvremena eliminacije venlafaksina i ODV iz plazme iznose 5 ± 2 , odnosno 11 ± 2 sata, redom. Koncentracije venlafaksina i ODV u stanju ravnoteže postižu se tokom 3 dana primene terapije. Venlafaksin i ODV imaju linearnu kinetiku u rasponu doza od 75 do 450 mg/dan.

Resorpcija

Najmanje 92% venlafaksina se resorbuje nakon pojedinačne oralne doze venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost je 40% do 45% zbog presistemskog metabolizma. Nakon primene venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem, maksimalne koncentracije venlafaksina i ODV u plazmi postižu se za 2, odnosno 3 sata. Nakon primene venlafaksina sa produženim oslobađanjem, maksimalne koncentracije venlafaksina i ODV u plazmi postižu se u roku od 5,5 i 9 sati, redom. Nakon primene iste dnevne doze venlafaksina u obliku tablete sa trenutnim oslobađanjem i u obliku kapsule sa produženim oslobađanjem, uočeno je da venlafaksin kapsule sa produženim oslobađanjem imaju manju brzinu resorpcije, ali isti stepen resorpcije kao i venlafaksin tablete sa trenutnim oslobađanjem. Hrana ne utiče na bioraspoloživost venlafaksina i ODV.

Distribucija

Venlafaksin i ODV, u terapijskim koncentracijama, minimalno se vezuju za proteine plazme (27%, odnosno 30%). Nakon intravenske primene, volumen distribucije venlafaksina u stanju ravnoteže iznosi $4,4\pm 1,6$ L/kg.

Biotransformacija

Venlafaksin podleže intenzivnom metabolizmu u jetri. *In vitro* i *in vivo* studije pokazuju da se venlafaksin metaboliše do svog glavnog aktivnog metabolita, ODV, pomoću CYP2D6. *In vitro* i *in vivo* studije pokazuju da se venlafaksin u manjoj meri metaboliše do manje aktivnog metabolita, N-demetilvenlafaksina pomoću CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* studije pokazuju da je venlafaksin slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibiše CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4.

Eliminacija

Venlafaksin i njegovi metaboliti se prvenstveno izlučuju putem bubrega. Oko 87% doze venlafaksina se izluči urinom u roku od 48 časova u vidu nepromenjenog venlafaksina (5%), nekonjugovanog ODV (29%), konjugovanog ODV (26%) ili drugih manje bitnih neaktivnih metabolita (27%). Srednje vrednosti \pm SD klirensa venlafaksina i ODV u stanju ravnoteže iznose $1,3\pm 0,6$ L/h/kg, odnosno $0,4\pm 0,2$ L/h/kg.

Posebne populacije

Starost i pol

Starost i pol pacijenta nemaju značajnijeg uticaja na farmakokinetiku venlafaksina i ODV.

Brzi/spori CYP2D6 metabolizeri

Koncentracije venlafaksina u plazmi su veće kod sporih CYP2D6 metabolizera u odnosu na brze CYP2D6 metabolizere. Pošto je ukupna izloženost (PIK) venlafaksina i ODV slična kod brzih i sporih metabolizera, nije potrebno različito doziranje za ove dve grupe pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa Child-Pugh stepenom A (blago oštećenje funkcije jetre) i Child-Pugh stepenom B (umereno oštećenje funkcije jetre), poluvreme eliminacije venlafaksina i ODV je bilo produženo u odnosu na pacijente sa zdravom jetrom. Bio je smanjen klirens venlafaksina i ODV nakon oralne primene. Primećen je visok stepen varijabilnosti među pacijentima. Podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata na dijalizi, poluvreme eliminacije venlafaksina je produženo za oko 180%, a klirens smanjen za oko 57% u odnosu na ostale pacijente, dok je poluvreme eliminacije ODV produženo za oko 142%, a klirens smanjen za oko 56%. Potrebno je podešavanje doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Venlafaksin u studijama na pacovima i miševima nije pokazao karcinogena svojstva. Venlafaksin nije ispoljio mutageni potencijal u velikom broju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja.

U studijama ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama kod pacova, uočeni su smanjenje telesne mase mladunaca, povećan broj mrtvorodjenih mladunaca i povećana smrtnost mladunaca tokom prvih pet dana laktacije. Uzrok ovih smrti je nepoznat. Ovi efekti su se javili pri dozama od 30 mg/kg dnevno, koje su 4 puta veće od dnevne doze kod ljudi od 375 mg (na bazi mg/kg). Doza koja nije izazvala ove efekte bila je 1,3 puta veća od one koja se primenjuje kod ljudi. Potencijalni rizik ovih nalaza za ljude nije poznat.

Uočen je smanjen fertilitet u studiji u kojoj su mužjaci i ženke pacova bili izloženi O-demetilvenlafaksinu (ODV). Izloženost životinja bila je oko 1 do 2 puta veća od izloženosti koja se postiže kod ljudi sa dozom od 375 mg/dan. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalna;
etilceluloza;
hidroksiopropilmetilceluloza;
talk.

Sastav želatinske kapsule:

želatin;
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
titan-dioksid (E171);
boja za mastilo (Opacode S-1-15094/S-1-15095, crvena).

Sastav boje za mastilo:

šelak;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
propilenglikol;
amonijum-hidroksid;
simekton.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 14 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera (ukupno 28 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01375-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.03.2000.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.01.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2018.