

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

△ VELAFAX

△ Velafax 37,5 mg tablete

△ Velafax 75 mg tablete
venlafaksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Velafax tableta sadrži 37.5 mg, odnosno 75 mg venlafaksina u obliku venlafaksinklorida. Za pomoćne tvari vidjeti Poglavlje 6.1. - Popis pomoćnih tvari

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Velafax 37.5 mg tablete su žute, ovalne tablete s razdjelnom crtom s obje strane.

Velafax 75 mg tablete su žute, okrugle tablete s otisnutim "PLIVA" na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje venlafaksinom treba započeti liječnik pod čijim se nadzorom provodi liječenje.

Velafax tablete indicirane su za liječenje teške depresije uključujući i depresiju praćenu anksioznošću. Svim bolesnicima se mora procijeniti rizik za suicid i moraju se pratiti znakovi mogućeg pogoršanja kliničkog stanja.

Velafax tablete nakon početnog zadovoljavajućeg učinka indicirane su i za prevenciju relapsa prve epizode depresije kao i za prevenciju ponavljajućeg depresivnog poremećaja.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Liječenje Velafax tabletama smije započeti najranije 14 dana nakon prekida terapije inhibitorima monoaminooksidaze.

Odrasli

Uobičajena preporučena doza je 75 mg na dan, podijeljeno u dvije doze (37,5 mg dva puta dnevno). Ako je nakon određenog vremena liječenja potreban dodatni klinički učinak, doza se može povećati do 150 mg na dan podijeljeno u dvije doze (75 mg dva puta dnevno). Tabletu treba progutati cijelu. Pri višim dozama je veća mogućnost nastanka nuspojava te bi se povećavanje doze moralo učiniti tek nakon kliničke procjene i nakon najmanje 3-4 sedmice liječenja. Doza održavanja bi trebala biti najniža, a učinkovita doza.

Ako je prema procjeni liječnika potrebna veća doza, na primjer u teškim oblicima depresija ili u hospitaliziranih bolesnika, početna doza od 150 mg može se dati u dvije podijeljene doze (75 mg dva puta dnevno). Dnevna doza se zatim može povećavati za 75 mg svaka dva ili tri dana dok se ne postigne zadovoljavajući terapijski odgovor bolesnika. U bolesnika s teškom depresijom ili hospitaliziranih bolesnika u kojih je potrebna dnevna doza venlafaksina od 300 mg ili više, liječenje treba započeti pod nadzorom specijaliste. Maksimalna preporučena doza je 375 mg na dan. Dozu zatim treba postepeno smanjivati do najniže učinkovite doze.

Dozu treba postepeno smanjivati na najmanju učinkovitu dozu u skladu s bolesnikovim terapijskim odgovorom i podnošljivošću. Da bi se smanjio rizik od predoziranja, bolesnika treba opskrbiti s manjom količinom lijeka.

Uobičajeno je da je doza za prevenciju relapsa i prevenciju ponavljajućeg depresivnog poremećaja približno ista dozi primijenjenoj tokom liječenja početne epizode bolesti. Stanje bolesnika potrebno je redovito pratiti i ocjenjivati kako bi se procijenila dobrobit dugotrajnog liječenja venlafaksinom.

Preporučuje se venlafaksin tablete uzimati s hranom.

Bolesnici s povećanim rizikom od suicida (vidi dio 4.4 i 4.9)

Bolesnike s povećanim rizikom od suicida potrebno je pažljivo pratiti kako bi se otkrila pojava ili pogoršanje suicidalnih nakana (vidi dio 4.4 i 4.9). Kako bi se smanjio rizik od predoziranja, takvim bolesnicima treba dati ograničen broj tableta. Najveća količina lijeka koji im treba dati u vrijeme početka terapije, titriranja doze, odnosno dok ne uslijedi kliničko poboljšanje je količina lijeka potrebna za dvosedmično liječenje.

Bolesnici s oštećenjem bubrega i jetre

Kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (GF>30 ml/min) ili jetre (PV<14 sekundi) nije potrebno mijenjati dozu.

Kod bolesnika s umjereno teškim oštećenjem bubrega (GF 10-30 ml/min) ili jetre (PV:14-18 sekundi) dozu treba smanjiti za 50%. Ta doza se može dati jednom dnevno obzirom na dugi $t_{1/2}$ venlafaksina i ODV u tih bolesnika.

Nedostatni su podaci o primjeni Velafax tableta u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GF < 10 ml/min) ili jetre (PV>18 sekundi).

Djeca/adolescenti

Kontrolirane kliničke studije kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s velikim depresivnim poremećajem nisu pokazale učinkovitost venlafaksina u liječenju bolesnika tih dobnih skupina (vidi poglavlje 4.3 i 4.8). Učinkovitost i sigurnost upotrebe venlafaksina u drugim indikacijama kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena pa se ne preporučuje njegova upotreba (vidi poglavlje 4.3 i 4.8).

Starije osobe

U starijih bolesnika preporučuju se uobičajene doze, iako je potreban oprez kao i sa svakom terapijom u liječenju starijih osoba (npr. postoji mogućnost oštećenja bubrega; vidi preporučene doze kod oštećenja bubrega). Uvijek treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu te pažljivo pratiti bolesnika u slučaju povećavanja doze.

Terapija održavanja

Liječnik treba za svakog bolesnika periodički ocijeniti korisnost dugotrajnog liječenja Velafax tabletama. Općenito je prihvaćeno da akutna epizoda teške depresije zahtjeva nekoliko mjeseci ili duže neprekidne terapije. Venlafaksin se u kliničkim ispitivanjima pokazao učinkovit tokom dugotrajne terapije u trajanju do 12 mjeseci.

U kliničkim ispitivanjima venlafaksin se pokazao učinkovit u prevenciji relapsa i prevenciji ponavljajućeg depresivnog poremećaja u bolesnika koji su pokazali povoljan terapijski odgovor na venlafaksin u akutnoj fazi prve epizode depresije.

Prekid terapije

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja venlafaksinom (vidi 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi i 4.8. Nuspojave*). Kod prekida terapije venlafaksinom u dozi većoj od 75 mg dnevno u trajanju više od sedam dana, preporučuje se postepeno smanjenje doze kroz najmanje sedam dana. Ako su primjenjivane veće doze u trajanju više od 6 sedmica, preporučuje se postupno smanjivanje doze u trajanju od najmanje 2 sedmice. U slučaju da pri smanjenju doze nastanu nepodnošljivi simptomi za bolesnika, treba razmotriti povratak na veću dozu i zatim nastaviti smanjivanje doze koje bi trebalo biti sporije.

4.3. Kontraindikacije

- poznata preosjetljivost na venlafaksin ili bilo koji drugi sastojak lijeka,
- istovremena primjena venlafaksina i inhibitora monoamino oksidaze (vidi *Interakcije*),
- djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina) s velikim depresivnim poremećajem
- venlafaksin ne bi trebalo koristiti u bolesnika s visokim rizikom ozbiljnih ventrikularnih aritmija srca (npr. onih s značajnom disfunkcijom lijeve klijetke, NYHA klasa III/IV) ili nekontroliranom hipertenzijom (vidi dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

1. Suicid/suicidalne misli. Depresija je pridružen povećani rizik od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije. Kako se poboljšanje simptoma ne mora javiti tokom prvih par sedmica terapije ili duže, bolesnici se trebaju u tom periodu pomno nadzirati, dok ne nastupi poboljšanje. Općenito je kliničko iskustvo da rizik od suicida je najveći u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja u kojima se koristi venlafaksin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ta stanja mogu biti prisutna uz veliki depresivni poremećaj. Iste mjere opreza se provode kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem i kod bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima. Bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa suicidom ili bolesnici koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja imaju veći rizik za pojavu suicidalnih misli/suicida i trebaju se pomno pratiti tokom liječenja. Također, treba upozoriti bolesnike i članove obitelji da posebno prate pojavu suicidalnih ideja i da odmah potraže pomoć liječnika ako se one pojave. Meta analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova kod odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazuju povećani rizik od suicidalnog ponašanja, naspram placeba kod bolesnika koji su bili mlađi od 25 godina.

Pažljivo praćenje bolesnika, posebno kod onih s visokim rizikom, je potrebno tokom liječenja, posebno u ranom stadiju liječenja ili nakon promjene doze. Bolesnici (i njegovatelji) se trebaju upozoriti o potrebi

praćenja u slučaju bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja, misli i neuobičajenih promjena ponašanja, te u slučaju prisutnosti navedenih simptoma odmah potražiti medicinski savjet.

2. *Simptomi ustezanja nakon prestanka liječenja venlafaksinom.* Simptomi ustezanja nakon prestanka uzimanja lijeka su uobičajeni, naročito ako je prekid nastupio naglo (vidi 4.8. *Nuspojave*). U kliničkim studijama, nuspojave nakon prestanka liječenja su se dogodile kod oko 31% bolesnika liječenih venlafaksinom i oko 17% bolesnika na placebo. Rizik pojave simptoma ustezanja ovise o različitim faktorima, uključujući trajanje liječenja, dozu i stopu smanjenja doze.

Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja su: omaglica, poremećaji osjeta (parestezije i osjećaji slični električnom šoku), poremećaji sna (nesanica, neobični snovi), nemir, tjeskoba, mučnina i/ili povraćanje, tremor, znojenje, glavobolja, proljev, lupanje srca i emocionalna nestabilnost. Uobičajeno su ti simptomi blagi do umjereni, no ipak, kod nekih bolesnika mogu biti i teški. Obično nastaju u prvih nekoliko dana nakon prestanka terapije, ali bilo je rijetkih prijava takvih simptoma i kod bolesnika koji su nehotice propustili dozu lijeka. Najčešće su ti simptomi samoograničavajući i nestaju unutar 2 sedmice, iako kod nekih osoba mogu trajati i duže (2-3 mjeseca ili više). Zato se preporučuje da se prilikom prestanka liječenja doza postupno smanjuje kroz nekoliko sedmica ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidi 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

3. U bolesnika koji su uzimali antidepresive uključujući i venlafaksin, rijetko je zabilježena pojava manije ili hipomanije. Kao i kod svih antidepresiva, venlafaksin treba s oprezom koristiti u bolesnika koji su u prošlosti bolovali od manije.

4. Liječenje venlafaksinom (posebno na početku i obustavljanju liječenja) povezano je s prijavom agresije.

5. *Psihomotorni nemir.* Upotreba venlafaksina se povezuje s nastankom psihomotornog nemira koji klinički može biti vrlo sličan akatiziji koju karakterizira subjektivno neugodan osjećaj uznemirenosti te potreba čestog pomicanja tijela uz nemogućnost mirnog sjedenja i stajanja. Kod takvih bolesnika bi povećavanje doze bilo štetno te bi trebalo razmotriti prestanak upotrebe venlafaksina.

6. *Bolesnici s bolestima srca.* Venlafaksin se mora oprezno koristiti u bolesnika s bolestima srca koje povećavaju rizik od aritmija (npr. nedavni infarkt miokarda) (vidi dio 4.3, 4.8). Iz svih kliničkih pokusa isključeni su bolesnici s nedavnim infarktom miokarda i nestabilnom bolesti srca. Međutim bolesnici s drugim od ranije postojećim bolestima srca nisu bili isključeni iz kliničkih pokusa iako njihovi podaci nisu nikada zasebno analizirani niti sistematski evaluirani.

7. U bolesnika uključenih u kliničke pokuse često je zabilježen i porast arterijskog tlaka koji je bio ovisan o dozi i najčešće se javljao u bolesnika koji su dobivali dnevnu dozu veću od 200 mg (vidi 4.8). Trajni porast arterijskog tlaka može imati štetne posljedice. Zbog toga se preporučuje kontrola tlaka kod bolesnika koji uzimaju venlafaksin. U bolesnika kod kojih se za vrijeme terapije venlafaksinom pojavi trajni porast arterijskog tlaka potrebno je smanjiti dozu lijeka ili prekinuti terapiju. Od ranije postojeću hipertenziju treba kontrolirati prije početka liječenja venlafaksinom (vidi dio 4.3). U postmarketinškom praćenju zabilježeni su slučajevi arterijske hipertenzije koji su zahtijevali hitno liječenje.

8. Značajne promjene EKG-a su nađene kod 0,8% bolesnika liječenih venlafaksinom i kod 0,7% bolesnika na placebo. U kliničkim studijama rijetko su nađene značajne promjene u PR, QRS i QTc intervalu kod bolesnika liječenih venlafaksinom.

9. Napadaji su potencijalni rizik kod primjene antidepresiva, posebno u slučaju predozira nju. Venlafaksin (kao i sve antidepresive) treba uvoditi s oprezom u bolesnika s epilepsijom u anamnezi, a terapiju treba prekinuti kod svakog bolesnika kod kojeg se pojave konvulzije ili se poveća njihova učestalost. Venlafaksin treba izbjegavati kod bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pažljivo promatrati (vidi dio 4.8)

10. Zbog mogućnosti zloupotrebe lijekova koji djeluju na centralni nervni sistem (CNS), liječnik treba pažljivo pratiti bolesnike koji u anamnezi imaju ovisnost o lijekovima. Klinička ispitivanja nisu pokazala psihičku ovisnost o lijeku, povećanje tolerancije ili potrebu za povišenjem doze tokom vremena u bolesnika liječenih venlafaksinom.

11. Može se pojaviti ubrzan rad srca, osobito kod primjene visokih doza. U kliničkim istraživanjima prosječna frekvencija srca se pojačavala se za približno 4 otkucaja/minuti kod bolesnika liječenih venlafaksinom. Treba biti oprezan kod bolesnika čije zdravstveno stanje može biti ugroženo povećanom frekvencijom srca.

12. Dozu venlafaksina treba smanjiti u bolesnika s umjerenom teškim do teškim oštećenjem bubrega, te u bolesnika s cirozom jetre (Vidi 4.2. *Doziranje i način primjene i 4.5. Interakcije*).

13. Tokom liječenja venlafaksinom povremeno se može javiti ortostatska hipotenzija. Bolesnike, osobito starije, treba upozoriti na moguću pojavu omaglice ili nestabilnosti.

14. Tokom terapije venlafaksinom kao i s ostalim antidepresivima mogu se pojaviti slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Takva stanja se obično javljaju u hipovolemičnih bolesnika ili dehidriranih bolesnika te bolesnika na terapiji s diureticima i starijih osoba. Na to treba posumnjati u bolesnika u kojih se javi vrtoglavica, konfuzija ili čak konvulzije tokom primjene venlafaksina.

15. Zabilježena je pojava midrijaze pri primjeni venlafaksina, zato bolesnike s povišenim intraokularnim tlakom ili s rizikom od glaukoma uskog kuta treba pažljivo pratiti.

16. U bolesnika koji uzimaju venlafaksin kao i kod primjene svih inhibitora ponovne pohrane serotonina postoji rizik od krvarenja na koži i sluznicama. Drugi oblici krvarenja (gastrointestinalno krvarenje i krvarenje iz sluznica) su također prijavljeni. Venlafaksin treba koristiti s oprezom u bolesnika sa sklonošću krvarenju zbog različitih faktora kao što su dob, neke bolesti ili drugi lijekovi u istovremenoj upotrebi.

17. U placebo kontroliranoj kliničkoj studiji prijavljen je značajan porast serumskog kolesterola u 5.3% bolesnika liječenih venlafaksinom u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo tokom najmanje 3 mjeseca. Mjerenja kolesterola u serumu treba redovito provoditi u slučajevima dugotrajne terapije venlafaksinom.

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

19. Kao i ostali inhibitori ponovne pohrane serotonina, venlafaksin treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su na terapiji neurolepticima zbog mogućeg razvoja neuroleptičkog malignog sindroma.

20. Prijavljeni su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma povezani s istovremeno primjenom SSSRI. Zbog toga se venlafaksin ne bi smio koristiti u kombinaciji s tom skupinom lijekova osim ako to nije klinički opravdano i na savjet specijaliste.

Primjena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina. Venlafaksin se ne bi smio primjenjivati u terapiji djece i adolescenata do 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) uočeno je u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost i dugotrajna neškodljivost venlafaksina u djece i adolescenata do 18 godina u pogledu rasta, razvoja i sazrijevanja.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Inhibitori MAO: Ozbiljne nuspojave opisane su u slučajevima uvođenja terapije venlafaksinom ubrzo nakon prestanka uzimanja inhibitora monoaminoooksidaze (MAO) ili obrnuto. Opisane nuspojave uključivale su tremor, mioklonus, dijforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo, vrtoglavicu, hipertermiju u obliku sličnom neuroleptičkom malignom sindromu, konvulzije i smrt. Iste nuspojave opisane su i kod primjene MAO inhibitora i drugih antidepresiva farmakološki sličnih venlafaksinu. Venlafaksin se stoga ne smije davati u kombinaciji s inhibitorima MAO, a interval između prekida terapije s inhibitorima MAO i početka terapije s venlafaksinom treba biti najmanje 14 dana. Terapija inhibitorima MAO može započeti najranije 7 dana nakon prekida terapije venlafaksinom. (vidi dio 4.3)

Serotoninski lijekovi: Na temelju mehanizma djelovanja venlafaksina i mogućnosti izazivanja serotoninskog sindroma, preporučuje se oprez kod istovremen primjene s lijekovima koji djeluju na serotoninski sistem (kao što su triptani, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili litij). (vidi dio 4.4.)

Litij: Postoje podaci o interakciji između litija i venlafaksina koja dovodi do povećanja razine litija.

Imipramin/desipramin: Venlafaksin nije utjecao na metabolizam imipramina i njegova metabolita 2-OH-imipramin, iako je ukupna bubrežna eliminacija 2-OH-desipramina bila smanjena, a porast AUC i C_{max} desipramina bio približno 35%.

Haloperidol: U farmakokinetškoj studiji istovremena primjena venlafaksina s pojedinačnom oralnom dozom 2 mg haloperidola rezultirala je s 42% manjim renalnim klirensom, porastom vrijednosti AUC od 75% i 88% porast C_{max} haloperidola. Poluvrijeme eliminacija ostalo je nepromijenjeno.

Diazepam: Farmakokinetški profil venlafaksina i O-desmetil venlafaksina nisu značajno promijenjeni pri primjeni diazepama. Venlafaksin nema učinka na farmakokinetški profil diazepama te na psihomotorni ili psihometrijski učinak diazepama.

Klozapin: Pri zajedničkoj primjeni s venlafaksinom, zabilježene su povišene vrijednosti klozapina koje su izazvale nuspojave, uključujući i konvulzije.

Alkohol: Venlafaksin ne pojačava psihomotorne poremećaje uzrokovane etanolom. Međutim kao i kod drugih lijekova s djelovanjem na SŽS bolesnike treba savjetovati da izbjegavaju konzumaciju alkohola dok uzimaju venlafaksin.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT): Nedostatna su klinička iskustva u zajedničkoj primjeni venlafaksina i EKT-a. Kako je zabilježena produžena konvulzivna aktivnost nakon zajedničke primjene EKT-a s inhibitorima ponovne pohrane serotonina, potreban je oprez.

Lijekovi koji se metaboliziraju sa sistemom enzima citokrom P 450: Najvažniji put metaboliziranja venlafaksina je preko CYP2D6 i CYP3A4. Venlafaksin se primarno metabolizira u aktivni metabolit ODV (O-desmetil venlafaksin) putem CYP2D6 enzima sistema citokroma P450. Iako je CYP3A4 u odnosu na CYP2D6 sporedan put metaboliziranja venlafaksina, postoji mogućnost klinički značajnih interakcija između inhibitora CYP3A4 i venlafaksina koje mogu dovesti do porasta venlafaksina u plazmi u bolesnika koji sporo metaboliziraju putem enzima CYP2D6. Zbog toga potentne inhibitore CYP3A4 (npr.

ketokonazol, eritromicin) ili kombinacije lijekova koje inhibiraju CYP3A4 i CYP2D6 treba primjenjivati istovremeno s venlafaksinom samo kada je to čvrsto indicirano.

Učinak venlafaksina na druge lijekove koji se metaboliziraju putem citokroma P450

Istraživanja ukazuju na to da je venlafaksin je relativno slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin nije inhibirao CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4. Ovo je potvrđeno *in vivo* istraživanjima sa slijedećim lijekovima: alprazolam (CYP3A4), kofein (CYP1A2), karbamazepin (CYP3A4), i diazepam (CYP3A4 i CYP2C9).

Cimetidin: Cimetidin inhibira učinak prvog prolaza kroz jetru venlafaksina, ali nema značajni učinak na formaciju ili eliminaciju ODVa, koji je prisutan u puno većoj količini u sistemskom krvotoku. Smatra se da nije potrebna prilagodba doze tokom istovremene primjene s cimetidinom. Za starije bolesnike ili bolesnike s poremećenom funkcijom jetre, interakcije mogu potencijalno biti više izražene. Za takve bolesnike indicirano je kliničko praćenje pri istovremenoj primjeni venlafaksina i cimetidina.

Varfarin: U bolesnika koji uzimaju varfarin zajedno s venlafaksinom, zabilježen je pojačani antikoagulantni učinak.

Indinavir: Farmakokinetička studija indinavira i venlafaksina pokazala je 28% smanjenje AUC i 36% smanjenje C_{max} indinavira. Indinavir nije utjecao na farmakokinetiku venlafaksina i ODV. Kliničko značenje navedene interakcije nije poznato.

4.6. Trudnoća i dojenje

Ne postoje podaci o primjeni venlafaksina tokom trudnoće. Studije na životinjama nedostatne su u pogledu ocjene učinka venlafaksina na trudnoću, te je stoga mogući rizik u ljudi nepoznat. Venlafaksin ne treba uzimati tokom trudnoće osim ako je neophodan. Ukoliko se venlafaksin uzima do poroda ili kratko prije poroda, treba imati na umu pojavu reakcije ustezanja u novorođenčeta.

Postoje dokazi koji ukazuju da se venlafaksin i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko te stoga treba razmotriti prestanak dojenja ili prestanak uzimanja venlafaksina.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Pokazalo se da venlafaksin ne utiče na psihomotorne, kognitivne i složene oblike ponašanja u zdravih dobrovoljaca. Međutim, kao i prilikom terapije ostalim psihoaktivnim lijekovima, bolesnike treba upozoriti na moguće smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima i mašinama.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima venlafaksina, koje su se javile češće u usporedbi sa placebom bile su: mučnina, nesаница, suha usta, somnolencija, omaglica, konstipacija, znojenje, nervoza, astenija i poremećaj ejakulacije/orgazma. Pojava većine ovih nuspojava ovisna je o dozi i većinom se smanjuje intenzitet i učestalost tokom trajanja terapije te uglavnom nisu dovodile do prekida terapije.

Nuspojave opisane u spontaniz izvješćima ili kliničkim studijama kod liječenja venlafaksinom su razvrstane po organskim sistemima i učestalosti te ih možemo klasificirati kao:

Vrlo česte >1/10 (>10 %); česte >1/100 i < 1/10 (>1% i < 10 %); manje česte >1/1000 i < 1/100 (>0,1% i < 1 %); rijetke >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i < 0,1 %) te vrlo rijetke < 1/10000 (< 0,01 %)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Manje česte: ekhimoze, krvarenje u sluznicama.

Rijetke: produženo vrijeme krvarenja, hemoragija, trombocitopenija.

Vrlo rijetke: krvne diskrazije (uključujući agranulocitozu, aplastičnu anemiju, neutropeniju i pancitopeniju).

Srčani poremećaji

Česte: palpitacije.

Manje česte: sinkopa, aritmija (uključujući tahikardiju).

Vrlo rijetke: Torsade de Pointes, produljenje QT intervala, ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija.

Krvožilni poremećaji

Česte: hipertenzija, vazodilatacija

Manje česte: hipotenzija/ortostatska hipotenzija

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo česte: konstipacija, mučnina (vidi ispod), suha usta.

Česte: proljev, dispepsija, povraćanje.

Manje česte: škripanje zubima.

Rijetke: gastrointestinalno krvarenje.

Vrlo rijetke: pankreatitis.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: astenija.
 Često: abdominalna bol, zimica, vrućica.
 Poremećaji imunološkog sistema
 Rijetke: anafilaksija.
 Poremećaji metabolizma i prehrane
 Česte: anoreksija, smanjenje apetita, povećanje ili smanjenje težine.
 Manje često: hiponatrijemija uključujući sindrom pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona.
 Poremećaji jetre i žuči
 Rijetke: hepatitis
 Pretrage
 Česte: promjene u razini serumskog kolesterola (posebno kod duže primjene i viših doza)
 Manje česte: porast vrijednosti jetrenih enzima.
 Vrlo rijetke: porast vrijednosti prolaktina.
 Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva
 Česte: artralgija, mialgija.
 Manje česte: spazam mišića.
 Vrlo rijetke: rabdomioliza.
 Neurološki sistem
 Vrlo česte: glavobolja, omaglica, nervoza, somnolencija.
 Učestale: povećan tonus muskulature, parestezije, tremor.
 Manje česte: sinkopa, mioklonus, promijenjen osjećaj okusa.
 Rijetke: ataksija, poremećaj u ravnoteži i koordinaciji, smetnje govora uključujući disartriju, simptomi slični neuroleptičkom malignom sindromu, konvulzije, serotoniniski sindrom.
 Vrlo rijetke: delirij, ekstrapiramidni poremećaji uključujući diskineziju i distoniju, tarditivna diskinezija, psihomotorni nemir/akatzija
 Psihijatrijski poremećaji.
 Vrlo česte: nesanica, anorgazmija
 Česte: abnormalni snovi, uzemirenost, anksioznost, konfuzija.
 Manje česte: halucinacije, apatija
 Rijetke: manija ili hipomanija
 Nepoznata učestalost: tokom liječenja venlafaksinom ili odmah nakon prekida liječenja su opisani slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja.
 Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema
 Česte: učestalo mokrenje.
 Manje česte: urinarna retencija.
 Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki
 Vrlo česte: erektilna disfunkcija, abnormalna ejakulacija/orgazam.
 Česte: smanjen libido, impotencija, poremećaji menstrualnog ciklusa.
 Manje često: menoragija
 Rijetke: galaktoreja.
 Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja
 Česte: dispneja, zijevanje.
 Vrlo rijetke: plućna eozinofilija.
 Poremećaji kože i potkožnog tkiva
 Vrlo česte: znojenje (uključujući noćno znojenje).
 Česte: svrbež, osip.
 Manje česte: angioedem, makulopapularni osip, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, alopecija.
 Rijetke: eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom.
 Poremećaji oka
 Česte: abnormalni vid/akomodacija, midrijaza.
 Poremećaji uha i labirinta
 Česte: tinitus

Nuspojave zabilježene u pedijatrijskim kliničkim studijama

U pedijatrijskim kliničkim studijama koje su ispitivale učinkovitost i neškodljivost venlafaxina za liječenje depresije u djece zabilježene su sljedeće nuspojave s učestalošću u najmanje 2% bolesnika i najmanje dvostruko više nego u placebo: abdominalna bol, bol u prsima, tahikardija, anoreksija, gubitak težine, opstipacija, dispepsija, mučnina, ekhimoze, epistaksa, midrijaza, mialgija, vrtoglavica, emocionalna osjetljivost, tremor, neprijateljsko raspoloženje i suicidalne ideje.

Reakcije ustezanja

Prekid liječenje venlafaksinom, (posebno pri naglom prekidu terapije), često dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije ustezanja su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju i osjećaj električnog udara), poremećaj spavanja (uključujući nesanicu i nenormalne snove, uznemirenost ili anksioznost, mučninu ili povraćanje, tremor, znojenje, glavobolje, proljev, palpitacije i emocionalna nestabilnost. Dodatni simptomi ustezanja uključuju: nervozu, konfuziju, hipomaniju, ,

slabost, tinitus, somnolenciju, vrtoglavicu, suha usta, anoreksiju i konvulzije. Većina simptoma koji se javljanju pri prekidu terapije s venlafaksinom nije ozbiljnog karaktera i povlače se sami od sebe. Iako kod nekih bolesnika mogu biti teški i/ili produženi. Stoga se preporučuje postupno smanjenje doze lijeka kad liječenje više nije potrebno. (vidi 4.2. i 4.4.)

Posebne napomene

U svim premarketinškim studijama kod bolesnika s depresijom, konvulzije su prijavljene kod 0,3% svih bolesnika liječenih venlafaksinom. Svi su se bolesnici oporavili. Nije bilo prijavljenih konvulzija kod bolesnika s depresijom liječenih placebom. Konvulzije su bile prijavljene kod 0,2% bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem (GAD) liječenih placebom.

Mučnina je najučestalija u početku liječenja, a incidencija se smanjuje tokom prvih par sedmica. Mučnina nakon primjene venlafaksina je obično blaga ili umjerena te rijetko dovodi od povraćanja i prekida terapije. Pojava mučnine ovisna je o dozi, pogotovo kad se doza povećava ubrzano.

Reverzibilni porast jetrenih enzima zabilježen je u malom broju pacijenata liječenih venlafaksinom. Vrijednosti se normaliziraju nakon prekida terapije.

4.9. Predoziranje

Simptomi: EKG promjene (produženi QT interval, blok grane, produženje QRS kompleksa), sinusna i ventrikularna tahikardija, bradikardija i napadaji, hipotenzija i promjene svijesti su opisane prilikom predoziranja venlafaksinom, obično u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima središnjeg živčanog sistema.

Opisani su i smrtni slučajevi prilikom predoziranja venlafaksinom, posebice u slučajevima kombinacije s alkoholom i/ili drugim lijekovima središnjeg živčanog sistema.

Liječenje: Adekvatno osigurati dišne putove, oksigenaciju i ventilaciju. Preporučuje se praćenje srčanog ritma i vitalnih znakova kao i primjena suportivnih i simptomatskih mjera. Treba se razmotriti upotreba aktivnog ugljena i lavaže želuca. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Nije poznat specifični antidot za venlafaksin. Prilikom liječenja predoziranja treba imati na umu da je bolesnik možda uzimao više lijekova (istovremeni unos SSRI-a ili drugih psihotropnih lijekova)

Klirens hemodijalize venlafaksina i njegovog glavnog metabolita je nizak, stoga se hemodijaliza ne preporučuje.

U Velikoj Britaniji provedena je retrospektivna analiza u kojoj je određivana učestalost smrti zbog predoziranja antidepresivima na milijun izdanih recepata. Prema rezultatima te analize učestalost smrti zbog predoziranja venlafaksinom veća je nego za SSRI, ali manja nego za tricikličke antidepresive. Ova studija nije rezultate prilagođavala riziku od suicida. Epidemiološko istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji na bolesnicima kojima su propisani antidepresivi pokazalo je da se venlafaksin propisuje bolesnicima s većim rizikom od suicida nego SSRI. Te bolesnike potrebno je pažljivo pratiti zbog mogućnosti postojanja ili pogoršanja suicidalnih nakana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

ATC klasifikacija: N06A X16. Pripravci koji djeluju na živčani sistem; Psihoanaleptici; Antidepresivi; Ostali antidepresivi.

Venlafaksin je strukturno novi antidepresiv, koji kemijski nije srodan tricikličkim, tetracikličkim ili drugim postojećim antidepresivima. To je racemat s dva aktivna enantiomera. Smatra se da je mehanizam antidepresivnog djelovanja venlafaksina u ljudi povezan s njegovom mogućnošću da potencira neurotransmittersku aktivnost CNS-a. Venlafaksin i njegov glavni metabolit O-desmetil venlafaksin (ODV) su potentni inhibitori ponovne pohrane serotonina (5-hidroksitriptofan, 5-HT), nešto manje potentni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i slabi inhibitori ponovne pohrane dopamina. Venlafaksin kao ni O-desmetil venlafaksin nisu pokazali specifični afinitet za alfa₁-adrenergičke receptore, muskarinske receptore ili H₁-histaminske receptore. Farmakološko djelovanje na tim receptorima može biti povezano s različitim nuspojavama kod drugih antidepresiva, kao što su antikolinergični, sedativni i kardiovaskularni učinci.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Venlafaksin se dobro apsorbira nakon oralne primjene i ima znatni učinak prvog prolaza kroz jetru. Maksimalna koncentracija venlafaksina u plazmi, u rasponu 33-172 ng/ml, postiže se za oko 2.4 sata nakon primjene jednokratne doze 25-150 mg. Venlafaksin se znatno metabolizira u jetri. O-desmetil venlafaksin (ODV) je glavni aktivni metabolit venlafaksina. Poluvrijeme eliminacije venlafaksina je približno 5 sati, a O-desmetil venlafaksina 11 sati. Maksimalna koncentracija ODV u plazmi postiže se za približno 4.3 sata, u rasponu 61-325 ng/ml. Koncentracije u plazmi, venlafaksina i ODV-a općenito dobro koreliraju s primijenjenom dozom. Vežanje venlafaksina na bjelančevine plazme iznosi 27%, a O-desmetil venlafaksina 30%. ODV, te drugi metaboliti venlafaksina kao i nepromijenjeni venlafaksin izlučuju se primarno putem bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

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

Smanjena plodnost kod muških i ženskih štakora se primijetila u studiji u kojoj su oni bili izloženi ODV. Ta je izloženost bila otprilike 2-3 puta veća od humane doze od 225 mg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalna,
Kukuruzni škrob,
Željezo oksid, žuti (E172),
Natrij škroboglikolat,
Talk,
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni,
Magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

28 (2x14) tableta u PVC /Al blisteru

6.6. Upute o upotrebi/rukovanju

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tablete 28 x 37,5 mg - datum: 27.06.2011.

broj: 04-72-610-15/10

Tablete 28 x 75 mg - datum: 27.06.2011.

broj: 04-72-610-16/10

