

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Velaxin 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Velaxin 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Velaxin 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 37,5 mg (odpovídá venlafaxini hydrochloridum 42,42 mg).

Velaxin 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 75 mg (odpovídá venlafaxini hydrochloridum 84,84 mg).

Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 150 mg (odpovídá venlafaxini hydrochloridum 169,68 mg).

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahuje 36 mg sodíku v jedné tvrdé tobolce (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Velaxin 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 3 s neprůhledným oranžovým víčkem a čířým, bezbarvým tělem, obsahující 109,55 mg okrově žlutých potahovaných a bílých nepotahovaných pelet.

Velaxin 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 s neprůhledným červeným víčkem a čířým, bezbarvým tělem, obsahující 219,08 mg okrově žlutých potahovaných a bílých nepotahovaných pelet.

Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 0EL s neprůhledným červeným víčkem a čířým, bezbarvým tělem, obsahující 438,15 mg okrově žlutých potahovaných a bílých nepotahovaných pelet

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- léčba depresivních epizod
- prevence recidivy depresivních epizod
- léčba generalizované úzkostné poruchy
- léčba sociální úzkostné poruchy
- léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní epizody:

Doporučená zahajovací dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 75 mg podána jednou denně. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku venlafaxinu zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek má být provedeno v intervalu 2 týdny nebo v intervalech delších. V klinicky odůvodněných případech, s ohledem na závažnost symptomů, lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které nemají být kratší než 4 dny.

Kvůli riziku nežádoucích účinků, závislých na dávce, má být dávka navyšována pouze po klinickém zhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu. Dlouhodobější léčba může být vhodná jako prevence recidivy depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidivy MDE stejná jako dávka užívaná k léčbě stávající epizody.

Podávání antidepresivních léčivých přípravků má pokračovat po dobu alespoň 6 měsíců po dosažení remise.

Generalizovaná úzkostná porucha:

Doporučená zahajovací dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 75 mg jednou denně. Pacientům nereagujícím na zahajovací dávku 75 mg/den, může být dávka zvýšena až na maximální dávku 225 mg/den. Zvyšování dávek lze provádět v intervalu 2 nebo více týdnů.

Kvůli riziku nežádoucích účinků, závislých na dávce, má být dávka navyšována pouze po klinickém zhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Sociální úzkostná porucha:

Doporučená dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 75 mg jednou denně. Není prokázáno, že by vyšší dávky měly další léčebný přínos.

Nicméně u pacientů nereagujících na zahajovací dávku 75 mg/den, může být dávka zvýšena až na maximální dávku 225 mg/den. Zvyšování dávky se má provádět v intervalu 2 nebo více týdnů.

Kvůli riziku nežádoucích účinků, závislých na dávce, má být dávka navyšována pouze po klinickém zhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Panická porucha:

Doporučená dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 37,5 mg/den, užívána po dobu 7 dnů.

Dávka by měla být poté zvýšena na 75 mg/den. Pacientům, nereagujícím na dávku 75 mg/den může být dávka venlafaxinu zvýšena až na maximální dávku 225 mg/den. Zvyšování dávek lze provádět v intervalu 2 týdnů nebo delších.

Kvůli riziku nežádoucích účinků, závislých na dávce, má být dávka navyšována pouze po klinickém zhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Starší pacienti:

Není nutná úprava dávek venlafaxinu v závislosti na věku pacienta. Avšak při léčbě starších pacientů je třeba postupovat s opatrností (např. kvůli možné poruše renálních funkcí, možným změnám senzitivity a afinity neurotransmiterů souvisejícím s věkem). Vždy má být užívána nejnižší účinná dávka a v případě, že je nutné dávku zvýšit, mají být pacienti pečlivě sledováni.

Změna užívání

Pacienti léčení tabletami venlafaxinu s okamžitým uvolňováním mohou být převedeni na tobolky venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v nejbližší ekvivalentní denní dávce. Např. tablety venlafaxinu 37,5 mg dvakrát denně mohou být nahrazeny tobolkami venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním 75 mg jednou denně. Může být potřebná individuální úprava dávkování.

Pediatrická populace

Použití venlafaxinu u dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Kontrolované klinické studie u dětí a dospívajících s depresivní poruchou neprokázaly účinnost a nepodporují podávání venlafaxinu těmto skupinám pacientů (viz bod 4.4 a bod 4.8).

Účinnost a bezpečnost venlafaxinu u jiných indikací u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny.

Porucha funkce jater:

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné dávku snížit o 50 %. Vzhledem k interindividuální variabilitě clearance může být třeba individuálně upravit dávkování.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Doporučuje se opatrnost a doporučuje se uvažovat o snížení dávky o více než 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má zvážit potenciální přínos léčby proti jejím rizikům.

Porucha funkce ledvin:

Ačkoliv u pacientů s glomerulární filtrací (GFR) mezi 30 a 70 ml/min není nutné měnit dávkování, doporučuje se opatrnost. U pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min) má být dávka venlafaxinu snížena o 50 %. Interindividuální variabilita clearance u těchto pacientů si však může vyžádat individuální dávkování.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení podávání venlafaxinu:

Je třeba předcházet náhlému ukončení podávání. Při ukončení léčby venlafaxinem mají být dávky postupně snižovány po dobu minimálně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení (viz body 4.4 a 4.8.). Nicméně čas potřebný k postupnému snižování dávky a míra snížení dávky může záviset na dávce, délce léčby a individuální odpovědi pacienta. U některých pacientů může být zapotřebí přípravek vysazovat velmi pomalu v průběhu měsíců i déle. Při výskytu nepříjemných nežádoucích účinků po snížení dávky nebo po ukončení léčby je třeba zvážit opětovné podávání dosud předepisované dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, avšak v pomalejším tempu.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Doporučuje se užívat tvrdé tobolky venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním s jídlem, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se musí polykat celé a zapíjet tekutinou, nesmí se dělit, drtit, žvýkat ani rozpouštět.

Venlafaxin tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahují sféroidy, které uvolňují léčivou látku pomalu v trávicím traktu. Nerozpustná část těchto sféroidů je vyloučena a může být patrna ve stolici.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Současná léčba ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) je kontraindikována kvůli riziku serotoninového syndromu se symptomy jako agitovanost, tremor a hypertermie. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léčby ireverzibilními MAOI. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby ireverzibilními MAOI (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Předávkování

Pacienti mají být poučeni, aby nekonzumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS (viz bod 4.5). Předávkování venlafaxinem bylo hlášeno převážně v kombinaci s alkoholem a/nebo s jinými léčivými přípravky, včetně případů s fatálními následky (viz bod 4.9).

Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správným léčebným postupem, aby se snížilo riziko předávkování (viz bod 4.9).

Sebevražda/sebevražedné myšlenky a klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem myšlenek na sebevraždu, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do dosažení signifikantní remise. Vzhledem k tomu, že se zlepšení nemusí projevit během prvních týdnů léčby nebo i delší doby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do dosažení klinického zlepšení. Podle obecných klinických zkušeností se riziko sebevraždy může zvýšit v raných stádiích uzdravování.

Další psychiatrická onemocnění, u nichž se venlafaxin předepisuje, mohou být rovněž spojena se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc tato onemocnění mohou být kombinována s depresivní poruchou. Při léčení ostatních psychiatrických poruch mají být proto dodržována stejná preventivní opatření jako u pacientů s depresivní poruchou.

Je známo, že u pacientů s anamnézou příhod souvisejících se sebevraždou nebo u pacientů se signifikantním stupněm sebevražedných představ před zahájením léčby je vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a tito pacienti mají být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Souhrnná analýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv podávaných dospělým pacientům s psychiatrickými poruchami ukázala, že antidepresiva zvyšují riziko sebevražedného chování v porovnání s placebem u pacientů mladších 25 let.

Terapie má být doprovázena přísným sledováním pacientů, hlavně těch, u kterých je riziko vysoké, a to zvláště na začátku léčby a při zvyšování dávky. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledovat, zda se neobjevují jakékoliv známky klinického zhoršení, sebevražedné chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování, a v případě přítomnosti těchto symptomů vyhledat ihned lékařskou pomoc.

Pediatrická populace

Venlafaxin tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let. V klinických studiích s antidepresivy u dětí a dospívajících bylo sebevražedné chování (sebevražedné pokusy a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a zlost) častěji pozorováno ve skupině pacientů léčených antidepresivy než ve skupině, která dostávala placebo. Pokud je přesto, na základě klinické potřeby, léčba indikována, má být pacient pečlivě sledován, zda se u něj neobjevují příznaky sebevražedného chování. U dětí a dospívajících navíc chybí dlouhodobé údaje o bezpečnosti týkající se růstu, dospívání a kognitivního a behaviorálního vývoje.

Serotoninový syndrom

Podobně jako u jiných serotonergních látek se v průběhu léčby venlafaxinem mohou vyskytnout reakce podobné potenciálně život ohrožujícímu serotoninovému syndromu nebo neuroleptickému malignímu syndromu (NMS), zvláště při souběžném podávání jiných serotonergních látek (včetně triptanů, SSRI,

SNRI, tricyklických antidepresiv, amfetaminů, lithia, sibutraminu, třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), opioidů [např. buprenorfinu (nebo jeho kombinace s naloxonem), fentanyl a jeho analogů, tramadolu, dextrometorfanu, tapentadolu, pethidinu, methadonu a pentazocinu] s léčivými přípravky, které zhoršují metabolismus serotoninu (jako jsou inhibitory MAO, např. methylenová modř), s prekurzory serotoninu (jako jsou doplňky tryptofanu) nebo s antipsychotiky a jinými antagonisty dopaminu (viz body 4.3 a 4.5).

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny mentálního stavu (např. vzrušení, halucinace, kóma), vegetativní labilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární změny (např. hyperreflexie, nekoordinace) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě může připomínat NMS, což zahrnuje hypertermii, svalovou ztuhlost, vegetativní labilitu s možnými rychlými změnami životních znaků a změny mentálního stavu.

Pokud je klinicky oprávněná souběžná léčba venlafaxinem a dalšími léky, které mohou ovlivňovat serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmiterové systémy, pacienti mají být v průběhu léčby pečlivě sledováni, zvláště na začátku léčby a při zvyšování dávky. V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Užívání venlafaxinu souběžně s prekurzory serotoninu (jako například potravinové doplňky s obsahem tryptofanu) se nedoporučuje.

Glaukom s úzkým úhlem

Při podávání venlafaxinu byla pozorována mydriáza. Doporučuje se pečlivě monitorovat pacienty se zvýšeným nitroočním tlakem a pacienty s rizikem glaukomu s úzkým úhlem (glaukom s uzavřeným komorovým úhlem).

Krevní tlak

Po podávání venlafaxinu bylo často pozorováno zvýšení krevního tlaku, závislé na dávce. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny některé případy těžké hypertenze, které vyžadovaly okamžitou léčbu. Všichni pacienti mají být pečlivě vyšetřeni na vysoký krevní tlak, preexistující hypertenze má být upravena před zahájením podávání venlafaxinu. Pacientům má být pravidelně měřen krevní tlak, po zahájení léčby a po každém zvýšení dávky. Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých by zvýšení krevního tlaku mohlo zhoršit jejich současný zdravotní stav, např. u pacientů s poruchou srdeční funkce.

Srdeční frekvence

Zvláště po vyšších dávkách se může vyskytnout zvýšená srdeční frekvence. Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých by zvýšení srdeční frekvence mohlo zhoršit jejich současný zdravotní stav.

Kardiovaskulární choroba a riziko arytmie

Venlafaxin nebyl hodnocen u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu ani s nestabilní srdeční chorobou. Proto při jeho použití u těchto pacientů je třeba opatrnosti.

Po uvedení přípravku na trh byly při podávání venlafaxinu, zvláště při jeho předávkování nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc nebo TdP, zjištěny případy prodloužení QTc, Torsade de Pointes (TdP), ventrikulární tachykardie a fatální srdeční arytmie. U pacientů s vysokým rizikem závažné srdeční arytmie nebo prodloužení QTc je proto třeba před předepsáním venlafaxinu zvážit rizika a přínosy terapie (viz bod 5.1).

Křeče

V průběhu léčby venlafaxinem se mohou vyskytnout křeče. Podobně jako jiná antidepresiva má být venlafaxin podáván s opatrností u pacientů s křečemi v anamnéze a tito pacienti mají být pečlivě sledováni. U každého pacienta, u něhož se vyskytnou křeče, má být léčení ukončeno.

Hyponatrémie

Při podávání venlafaxinu se mohou vyskytnout případy hyponatrémie a/nebo syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Tyto případy byly nejčastěji hlášeny u pacientů trpících objemovou deplecí, nebo u dehydratovaných pacientů. Vyšší riziko této příhody může být u starších pacientů, pacientů užívajících diuretika a pacientů s objemovou deplecí.

Abnormální krvácení

Léčivé přípravky, které snižují zpětné vychytávání serotoninu, mohou vést ke snížené funkci krevních destiček. Krvácivé příhody spojené s užitím SSRI a SNRI zahrnovaly stavy od ekchymóz, hematomů, epistaxe a petechií až po gastrointestinální a život ohrožující krvácení. U pacientů užívajících venlafaxin může být zvýšené riziko krvácení. Podobně jako jiné inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, má být i venlafaxin podáván s opatrností pacientům predisponovaným ke krvácení, včetně pacientů léčených antikoagulancii a inhibitory krevních destiček.

SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

Hladina cholesterolu v séru

U 5,3 % pacientů léčených venlafaxinem a u 0,0 % pacientů léčených placebem bylo zaznamenáno klinicky významné zvýšení hladiny cholesterolu v séru v minimálně 3měsíčních placebem kontrolovaných klinických studiích. V průběhu dlouhodobé léčby je třeba pamatovat na měření hladin cholesterolu v séru.

Současné podávání s látkami snižujícími tělesnou hmotnost

Bezpečnost a účinnost venlafaxinu v kombinaci s látkami snižujícími tělesnou hmotnost včetně fenterminu nebyla stanovena. Souběžné podávání venlafaxinu a látek snižujících tělesnou hmotnost se nedoporučuje. Venlafaxin není určen ke snižování tělesné hmotnosti ani samotný ani v kombinaci s jinými přípravky.

Mánie/hypománie

Mánie/hypománie se může vyskytnout u malé části pacientů s poruchami nálady, léčených antidepresivy včetně venlafaxinu. Podobně jako ostatní antidepresiva má být venlafaxin používán opatrně u pacientů s bipolární poruchou v osobní nebo rodinné anamnéze.

Agrese

U malé části pacientů, kteří dostávali antidepresiva, včetně venlafaxinu, se může vyskytnout agrese. Ta byla zjištěna po zahájení léčby, změnách dávky a po ukončení léčby. Podobně jako ostatní antidepresiva má být venlafaxin používán opatrně u pacientů s agresí v anamnéze.

Ukončení léčby

Je známo, že se u antidepresiv objevují příznaky z vysazení, které někdy mohou být zdlouhavé a závažné. Při změnách dávkovacího režimu včetně ukončení léčby byly u pacientů pozorovány případy sebevraždy/sebevražedných myšlenek a agresivity. Proto je zapotřebí pacienty při snižování dávky nebo ukončování léčby pečlivě monitorovat (viz výše v bodu 4.4 – Sebevražda/sebevražedné myšlenky a klinické zhoršení a Agrese). Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště pokud je ukončení podávání náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s ukončením léčby (při postupném snižování dávek a poté) vyskytly u přibližně 31 % pacientů léčených venlafaxinem a u 17 % pacientů užívajících placebo.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na mnoha faktorech, včetně doby trvání léčby, podávané dávky a rychlosti snižování dávek. Nejčastěji hlášenými příznaky z vysazení jsou závratě, poruchy smyslů (včetně parestézií), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor a bolest hlavy, poruchy vidění a hypertenze. Obecně jsou tyto symptomy mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být závažné.

Obvykle se vyskytují během prvních několika dnů po přerušení léčby, ale existují velmi vzácná hlášení

těchto symptomů u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku. Obecně tyto symptomy odezní samy, a to obvykle do 2 týdnů, ačkoli u některých jedinců mohou přetrvávat (2-3 měsíce nebo déle). Proto se při ukončování léčby doporučuje postupné snižování dávky venlafaxinu po dobu několika týdnů nebo měsíců, podle potřeb pacienta (viz bod 4.2). U některých pacientů může vysazování trvat měsíce i déle.

Sexuální dysfunkce

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu), (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SNRI.

Akatizie/psychomotorický neklid

Užívání venlafaxinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou pohybu, která je často doprovázena neschopností sedět či stát v klidu. Tyto příznaky se nejčastěji objevují během několika prvních týdnů léčby. U pacientů, kteří mají tyto symptomy, může být zvýšení dávky škodlivé.

Sucho v ústech

U 10 % pacientů léčených venlafaxinem bylo hlášeno sucho v ústech. To může zvýšit riziko zubního kazu a pacienti mají být upozorněni na důležitost dentální hygieny.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI nebo venlafaxinem ovlivnit kontrolu glykémie. Je možné, že bude potřeba upravit dávky inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Ovlivnění výsledků laboratorních testů

U pacientů užívajících venlafaxin byly hlášeny falešně-pozitivní výsledky imunologických močových testů na přítomnost fencyklidinu (PCP) a amfetaminu. Důvodem je nedostatečná přesnost těchto testů. Falešně-pozitivní výsledky testů je možné očekávat po dobu několika dnů po ukončení léčby venlafaxinem. Pro rozlišení venlafaxinu od fencyklidinu a amfetaminu je třeba použít konfirmačních testů, jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

Sodík

Jedna tvrdá tobolka přípravku Velaxin 37,5 mg a 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jedna tvrdá tobolka přípravku Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahuje 36 mg sodíku na tobolku, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI)

Ireverzibilní neselektivní MAOI

Venlafaxin nesmí být podáván v kombinaci s ireverzibilními neselektivními MAOI. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní po ukončení léčby ireverzibilním neselektivním MAOI. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby jakýmkoli ireverzibilním neselektivním MAOI (viz body 4.3 a 4.4).

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

Kombinace venlafaxinu s reverzibilním a selektivním MAOI, jako je moklobemid, se nedoporučuje pro možné riziko rozvoje serotoninového syndromu. Mezi ukončením léčby reverzibilním MAOI a zahájením léčby venlafaxinem může následovat ukončovací perioda kratší než 14 dnů. Doporučuje se, aby podávání venlafaxinu bylo ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby jakýmkoli reverzibilním MAOI (viz bod 4.4).

Reverzibilní, neselektivní MAOI (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabým reverzibilním a neselektivním MAOI a nemá být podáván pacientům léčeným venlafaxinem (viz bod 4.4). U pacientů, kteří ukončili užívání MAOI a ihned zahájili užívání venlafaxinu, nebo u těch, kteří ukončili užívání venlafaxinu krátce před zahájením užívání MAOI, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Tyto účinky zahrnovaly tremor, myoklonii, pocení, nauzeu, zvracení, náhlé zrudnutí/návaly horka, závratě a hypertermii s příznaky podobnými neuroleptickému malignímu syndromu, křeče a smrt.

Serotoninový syndrom

Podobně jako u jiných serotonergních látek se může v průběhu léčby venlafaxinem vyskytnout serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmiterový systém (např. triptany, SSRI, další SNRI, tricyklická antidepresiva, amfetaminy, lithium, sibutramin, rostlina třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], opioidy [např. buprenorfin (nebo jeho kombinace s naloxonem), fentanyl a jeho analogy, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidin, methadon a pentazocin]), s léčivými přípravky zhoršujícími metabolismus serotoninu (jako jsou IMAO např. methylenová modř), nebo s prekuzory serotoninu (např. potravinové doplňky s obsahem tryptofanu) nebo s antipsychotiky či jinými antagonisty dopaminu (viz body 4.3 a 4.4).

V případě že souběžná léčba venlafaxinem a dalšími léky, které mohou ovlivnit serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmiterové systémy, je klinicky oprávněná, doporučuje se pečlivě sledovat pacienta zvláště v úvodu terapie a při zvyšování dávek. Souběžné podávání venlafaxinu s prekuzory serotoninu (např. potravinové doplňky s obsahem tryptofanu) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Látky ovlivňující CNS

Riziko podávání venlafaxinu v kombinaci s jinými látkami ovlivňujícími CNS nebylo systematicky hodnoceno. Proto se při podávání venlafaxinu v kombinaci s jinými léky ovlivňujícími CNS doporučuje opatrnost.

Ethanol

Pacienti mají být poučeni, aby nekonzumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS.

Léky prodlužující QT interval

Riziko prodloužení QTc a/nebo ventrikulárních arytmií (např. TdP) se zvyšuje při souběžné léčbě s jinými léčivými přípravky prodlužujícími QTc interval. Je nutné se vyvarovat souběžného podání s těmito léky (viz bod 4.4).

Relevantní lékové skupiny zahrnují:

- antiarytmika třídy Ia a III (např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin)
- některé makrolidy (např. erythromycin)
- některá antihistaminika
- některá chinolonová antibiotika (např. moxifloxacin)

Výše uvedený seznam není kompletní a je proto nutné se vyhnout i dalším individuálním léčivým přípravkům, o kterých je známo, že prodlužují QT interval.

Účinek jiných léčivých přípravků na venlafaxin

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Farmakokinetická studie s ketokonazolem u rychlých (EM) a pomalých (PM) metabolizátorů CYP2D6 vedla k vyšší AUC venlafaxinu (o 70 % u PM CYP2D6 a o 21 % u EM CYP2D6) a O-desmethylvenlafaxinu (o 33 % u PM CYP2D6 a o 23 % u EM CYP2D6) po podání ketokonazolu. Souběžné podávání inhibitorů CYP3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin) a venlafaxinu může zvýšit hladiny venlafaxinu a O-desmethylvenlafaxinu. Proto je třeba opatrnosti, pokud pacientova léčba obsahuje inhibitor CYP3A4 souběžně s venlafaxinem.

Účinek venlafaxinu na jiné léčivé přípravky

Lithium

Při souběžném podávání venlafaxinu a lithia se může objevit serotoninový syndrom (viz Serotoninový syndrom).

Diazepam

Venlafaxin nemá vliv na farmakokinetiku ani farmakodynamiku diazepamu ani jeho aktivního metabolitu desmethyldiazepamu. Zdá se, že diazepam neovlivňuje farmakokinetiku venlafaxinu ani O-desmethylvenlafaxinu. Není známo, zda existuje farmakokinetická a/nebo farmakodynamická interakce venlafaxinu s jinými benzodiazepiny.

Imipramin

Venlafaxin neovlivnil farmakokinetiku imipraminu ani 2-hydroxyimipraminu. V závislosti na dávce došlo ke 2,5 až 4,5násobnému zvětšení AUC u 2-hydroxydesipraminu po podávání denních dávek venlafaxinu 75 mg až 150 mg. Imipramin neovlivnil farmakokinetiku venlafaxinu ani O-desmethylvenlafaxinu. Klinický význam těchto interakcí není znám. Při současném podávání venlafaxinu a imipraminu je třeba dbát opatrnosti.

Haloperidol

Farmakokinetická studie s haloperidolem prokázala pro haloperidol: snížení celkové perorální clearance o 42 %, zvětšení AUC o 70 % a zvýšení $C_{\max}$ o 88 %, ale žádnou změnu jeho poločasu vylučování. Toto je třeba brát v úvahu u pacientů léčených haloperidolem a současně venlafaxinem. Klinický význam této interakce není znám.

Risperidon

Venlafaxin zvyšoval AUC risperidonu o 50 %, ale neovlivnil signifikantně farmakokinetický profil souhrnné léčivé složky (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon). Klinický význam této interakce není znám.

Metoprolol

Současné podávání venlafaxinu a metoprololu zdravým dobrovolníkům ve studii farmakokinetické interakce obou léčiv vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu přibližně o 30-40 % beze změny plazmatické koncentrace jeho účinného metabolitu alfa-hydroxymetoprololu. Klinický význam tohoto zjištění u hypertenzních pacientů není znám. Metoprolol neměnil farmakokinetický profil venlafaxinu ani jeho aktivního metabolitu O-desmethylvenlafaxinu. Při současném podávání venlafaxinu a metoprololu je třeba opatrnosti.

Indinavir

Farmakokinetická studie s indinavirem prokázala snížení AUC indinaviru o 28 % a snížení $C_{\max}$ indinaviru o 36 %. Indinavir neovlivnil farmakokinetiku venlafaxinu a O-desmethylvenlafaxinu. Klinický význam této interakce není znám.

Léky metabolizované izoenzymy cytochromu P450

In vivo studie ukazují, že venlafaxin je relativně slabý inhibitor CYP2D6. Venlafaxin neinhibuje CYP3A4 (alprazolam a karbamazepin), CYP1A2 (kofein) a CYP2C9 (tolbutamid) nebo CYP2C19 (diazepam)

in vivo.

Perorální antikoncepce

Po uvedení přípravku na trh byly u žen užívajících venlafaxin a perorální antikoncepci hlášeny případy nechtěných těhotenství. Neexistuje žádný jasný důkaz, že tato těhotenství jsou následkem lékové interakce s venlafaxinem. Nebyla provedena žádná studie interakce s hormonální antikoncepcí

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostatečné údaje o podávání venlafaxinu těhotným ženám.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Venlafaxin může být podáván těhotným ženám pouze v případě, kdy očekávané přínosy převažují nad možným rizikem.

Podobně jako u jiných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI/SNRI) se mohou u novorozenců vyskytnout příznaky z náhlého vysazení, pokud byl venlafaxin podáván až do porodu nebo vysazen krátce před ním. Někteří novorozenci vystavení účinkům venlafaxinu koncem třetího trimestru měli komplikace vyžadující výživu sondou, podporu dýchání nebo prodlouženou hospitalizaci. Takové komplikace mohou vzniknout ihned při porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI v těhotenství, zejména v pozdní fázi těhotenství, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Přestože žádné studie nezkoumaly spojení mezi PPHN a léčbou SNRI, toto potenciální riziko nelze, s přihlédnutím k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu), u venlafaxinu vyloučit.

Pokud matka užívala SSRI/SNRI v pozdním stadiu těhotenství, byly u novorozenců pozorovány následující symptomy: podrážděnost, tremor, hypotonie, přetrvávající pláč a problémy při sání nebo při spaní. Mohou to být symptomy v důsledku serotonergního účinku nebo symptomy po expozici. Ve většině případů byly tyto komplikace pozorovány ihned nebo do 24 hodin po porodu.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Venlafaxin a jeho účinný metabolit O-desmethylvenlafaxin se vylučují do mateřského mléka. Po uvedení přípravku na trh byla u kojených dětí zaznamenána hlášení zahrnující: pláč, podrážděnost a abnormální spánkové vzorce. Po ukončení kojení byly rovněž hlášeny symptomy shodné s těmi po vysazení venlafaxinu. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojených dětí. Proto je třeba rozhodnout, zda pokračovat/ukončit kojení nebo užívání přípravku Velaxin tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, přičemž se bere v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie přípravkem Velaxin tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním pro matku.

Fertilita

Ve studii, ve které byly samci a samice potkanů vystaveni O-desmethylvenlafaxinu, byla pozorována snížená fertilita. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jakýkoli psychoaktivní lék může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti. Každý pacient léčený venlafaxinem má být proto poučen ohledně ovlivnění schopnosti řídit nebo obsluhovat nebezpečné stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucími účinky hlášenými při klinických studiích jako velmi časté ($>1/10$) byly nauzea, sucho v ústech, bolest hlavy a pocení (včetně nočního pocení).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou v každé kategorii četností rozděleny podle třídy orgánových systémů, četnosti výskytu a klesající závažnosti.

Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté		Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Agranulocytóza*, aplastická anémie*, pancytopenie*, neutropénie*	Trombocytopenie*	
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce*		
Endokrinní poruchy				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu* (SIADH)	Zvýšení prolaktinu v krvi*	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu		Hyponatrémie*		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Zmatenost*, depersonalizace*, abnormální sny, nervozita, snížení libida, agitovanost*, anorgasmie,	Mánie, hypománie, halucinace, derealizace, abnormální orgasmus, bruxismus*, apatie	Delirium*		Sebevražedné myšlenky a chování ^a , agrese ^b
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*, závratě*, sedace**	Akatizie*, třes, parestázie, dysgeúzie	Synkopa, myoklonus, porucha rovnováhy*, abnormální koordinace pohybů,	Neuroleptický maligní syndrom (NMS)*, serotoninový syndrom*,	Tardivní dyskineze*	

			dyskineze*	křeče, dystonie*		
Poruchy oka		Poruchy vidění, porucha akomodace včetně rozmazaného vidění, mydriáza,		Glaukom s uzavřeným úhlem*		
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus*				Vertigo
Srdeční poruchy		Tachykardie, palpitace*		Torsade de pointes*, komorová tachykardie*, fibrilace komor, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu*		Stresová kardiomyopatie (Takotsubo kardiomyopatie)*
Cévní poruchy		Hypertenze, návaly horka	Ortostatická hypotenze, hypotenze*			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe*, zívání		Intersticiální plicní nemoc*, plicní eozinofilie*		
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost, sucho v ústech, zácpa	Průjem*, zvracení	Gastrointestinální krvácení*	Pankreatitida*		
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální testy jaterních funkcí*	Hepatitida*		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza* (včetně nočního pocení)*	Vyrážka, svědění*	Kopřivka*, alopecie*, ekchymóza, angioedém*, fotosenzitivní reakce	Stevens-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme,*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové		Hypertonie		Rhabdomyolýza*		

tkáň						
Poruchy ledvin a močových cest		Opožděný začátek močení, retence moči, polakisurie*	Inkontinence moči*			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie*, metroragie*, erektilní dysfunkce ^b , poruchy ejakulace ^b				Poporodní krvácení ^d
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, astenie, zimnice*			Krvácení ze sliznic*	
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu	,		Prodloužení času krvácení*	

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

^a Během užívání venlafaxinu nebo krátce po ukončení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

^b Viz bod 4.4

^c Vezmou-li se v úvahu všechny klinické studie dohromady, byla incidence bolesti hlavy obdobná při podávání venlafaxinu jako při podávání placeba.

^d Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Ukončení léčby

Ukončení podávání venlafaxinu (zvláště bylo-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášenými příznaky z vysazení jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), vzrušení nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, vertigo, bolest hlavy a příznaky chřipky, poruchy vidění a hypertenze. Obecně jsou tyto symptomy mírné až středního závažné intenzity a odezní spontánně, u některých pacientů však mohou být závažné a/nebo mohou trvat déle. Proto se doporučuje, pokud již není léčba venlafaxinem potřebná, provést vysazení postupným snižováním dávky. Nicméně u některých pacientů docházelo při snižování dávky nebo ukončování léčby k závažné agresivitě a sebevražedným myšlenkám (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Všeobecně byl profil nežádoucích účinků venlafaxinu (v placebem kontrolovaných klinických studiích) u dětí a dospívajících (ve věku 6 až 17 let) podobný tomu, který byl pozorován u dospělých. Podobně jako u dospělých byla pozorována snížená chuť k jídlu, ztráta tělesné hmotnosti, zvýšený krevní tlak a zvýšená hladina cholesterolu v séru (viz bod 4.4).

V pediatrických klinických studiích byl pozorován zvýšený počet nežádoucích účinků – sebevražedných myšlenek. Byl také zvýšený počet hlášení hostility a, zvláště u depresivní poruchy, sebepoškození. Navíc

byly u dětí pozorovány následující nežádoucí účinky: bolest břicha, vzrušení, dyspepsie, ekchymóza, epistaxe a myalgie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno předávkování venlafaxinem převážně v kombinaci s alkoholem a/nebo s jinými léčivými přípravky, včetně fatálních případů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při předávkování byly: tachykardie, poruchy vědomí (v rozmezí od somnolence až po kóma), mydriáza, křeče a zvracení. Dalšími hlášenými nežádoucími účinky byly: změny EKG (např. prodloužení intervalu QT, blok Tawarova raménka, prodloužení komplexu QRS [viz bod 5.1]), ventrikulární tachykardie, bradykardie, hypotenze, hypoglykemie, vertigo a smrt. Závažné příznaky otravy se mohou vyskytnout u dospělých po požití přibližně 3 gramů venlafaxinu.

Publikované retrospektivní studie uvádějí, že předávkování venlafaxinem může být spojeno s vyšším rizikem úmrtí v porovnání s antidepresivy SSRI, ale s nižším rizikem než je u tricyklických antidepresiv. Epidemiologické studie prokázaly, že pacienti léčení venlafaxinem mají vyšší riziko sebevraždy než pacienti léčení SSRI. Není jasné, do jaké míry může být toto zjištění vyššího rizika úmrtí přisuzováno toxicitě venlafaxinu při předávkování a do jaké míry toto naopak souvisí s některými charakteristikami pacientů užívajících venlafaxin.

Doporučená léčba

Závažná otrava může vyžadovat neodkladnou komplexní léčbu a monitorování. Proto se v případě suspektního předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat Toxikologické informační středisko (TIS).

Doporučují se obecná podpůrná a symptomatická opatření; monitorování srdeční akce a vitálních funkcí. Hrozí-li riziko aspirace, nedoporučuje se vyvolávat zvracení. Výplach žaludku může být indikován, pokud je proveden brzy po užití nebo u symptomatických pacientů. Podání aktivního uhlí může také omezit absorpci léčivé látky. Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze ani výměnná transfuze nebudou pravděpodobně prospěšné. Žádná specifická antidota venlafaxinu nejsou známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, antidepresiva, jiná antidepresiva

ATC kód: N06AX16.

Mechanismus účinku

Mechanismus antidepresivního účinku venlafaxinu u lidí je spojen s potenciací aktivity neurotransmiterů v centrální nervové soustavě. Předklinické studie ukázaly, že venlafaxin a jeho nejvýznamnější metabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV) jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Venlafaxin také slabě inhibuje vychytávání dopaminu. Venlafaxin a jeho aktivní metabolit po akutním podání (jednotlivá dávka) i po chronickém podávání redukuje β -adrenergní odpověď. Venlafaxin a ODV jsou si

velmi podobné v celkovém účinku na zpětné vychytávání neurotransmiterů a ve vazbě na receptory.

Venlafaxin nemá prakticky žádnou afinitu k muskarinovým, cholinergním, H₁-histaminergním ani k α_1 -adrenergním receptorům mozku potkanů *in vitro*. Farmakologické účinky na tyto receptory se mohou vztahovat k různým nežádoucím účinkům, pozorovaným u léčivých přípravků s obsahem jiných antidepresiv, např. jako anticholinergní, sedativní a kardiovaskulární nežádoucí účinky.

Venlafaxin nemá žádný inhibiční účinek na monoaminoxidázu (MAO).

V *in vitro* studiích bylo zjištěno, že venlafaxin nemá prakticky žádnou afinitu k opiátovým ani benzodiazepinovým receptorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Velká depresivní porucha

Účinnost venlafaxinu s okamžitým uvolňováním při léčbě depresivních epizod byla prokázána v pěti randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých studiích, trvajících od 4 do 6 týdnů s dávkami až 375 mg/den. Účinnost venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním při léčbě depresivních epizod byla stanovena ve dvou placebem kontrolovaných krátkodobých studiích, trvajících 8 a 12 týdnů, s dávkami v rozmezí od 75 do 225 mg/den.

V jedné dlouhodobé studii byli dospělí ambulantní pacienti, kteří reagovali v průběhu 8týdenní otevřené studie na podávání venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním (75, 150 nebo 225 mg), randomizováni, aby pokračovali se stejným dávkováním venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním nebo placeba po dobu až 26 týdnů a byl u nich sledován relaps.

Účinnost venlafaxinu v prevenci rekurentních depresivních epizod byla hodnocena po dobu 12 měsíců ve druhé dlouhodobé, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u dospělých ambulantních pacientů s rekurentními depresivními epizodami, kteří v poslední epizodě deprese odpovídali na léčbu venlafaxinem (100 až 200 mg/den podle schématu 2x denně).

Generalizovaná úzkostná porucha

Účinnost tobolek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v léčbě generalizované úzkostné poruchy (GAD) byla stanovena ve dvou 8týdenních placebem kontrolovaných studiích s fixní dávkou (75 až 225 mg/den) a v jedné 6měsíční placebem kontrolované studii s fixní dávkou (37,5, 75 a 150 mg/den) u dospělých ambulantních pacientů.

Zatímco zde byly důkazy o vyšší účinnosti nad placebem u dávky 37,5 mg/den, tato dávka nebyla stejně účinná jako vyšší dávky.

Sociální úzkostná porucha

Účinnost tobolek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v léčbě sociální úzkostné poruchy byla stanovena ve čtyřech dvojitě zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných 12týdenních studiích s paralelními skupinami s flexibilními dávkami a v jedné dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 6měsíční studii s paralelními skupinami a s fixními/flexibilními dávkami u dospělých ambulantních pacientů. Pacienti dostávali dávky v rozmezí od 75 do 225 mg/den. V 6měsíční studii nebyla prokázána vyšší účinnost ve skupině léčené dávkami 150 až 225 mg/den v porovnání se skupinou léčenou dávkou 75 mg/den.

Panická porucha

Účinnost tobolek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v léčbě panické poruchy byla stanovena ve dvou dvojitě zaslepených 12týdenních, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích u dospělých ambulantních pacientů s panickou poruchou s agorafobií nebo bez agorafobie. Iniciální dávka ve studii s panickou poruchou byla 37,5 mg/den po dobu 7 dnů. Pacienti poté dostávali fixní dávku 75 až 150 mg/den v jedné studii a 75 až 225 mg/den ve druhé studii.

Účinnost byla také stanovena v jedné dlouhodobé, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelní skupinou, sledující dlouhodobou bezpečnost, účinnost a prevenci relapsů u dospělých ambulantních pacientů, kteří reagovali na otevřenou terapii. Pacienti pokračovali v užívání stejné dávky venlafaxinu, jakou užívali na konci otevřené fáze studie (75, 150 nebo 225 mg).

Elektrofyzologie srdce

Ve specializované detailní studii QTc intervalu prováděné u zdravých dobrovolníků se supratherapeutickými dávkami 450 mg venlafaxinu denně (dávkované jako 225 mg, dvakrát denně) nebylo pozorováno klinicky významné prodloužení QT intervalu. Nicméně, v postmarketingovém sledování byly nahlášeny případy prodloužení QTc/TdP a ventrikulární arytmie, a to zejména při předávkování nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc/TdP (viz body 4.4, 4.8, a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Venlafaxin je rozsáhle metabolizován, převážně na aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV). Střední zdánlivý poločas vylučování $\pm$ SD z plazmy je pro venlafaxin 5 ± 2 hodiny a pro ODV 11 ± 2 hodiny. Při perorálním podávání denní dávky rozdělené do několika jednotlivých dávek se dosáhne rovnovážného stavu hladiny venlafaxinu a ODV do 3 dnů. V rozmezí dávek od 75 do 450 mg/den má venlafaxin a ODV lineární kinetiku.

Absorpce

Po jednotlivé perorální dávce je nejméně 92 % venlafaxinu s okamžitým uvolňováním absorbováno. Vzhledem k metabolismu venlafaxinu v předstředkové oblasti je absolutní biologická dostupnost venlafaxinu 40 % až 45 %. Po podání venlafaxinu s okamžitým uvolňováním se dosáhne maximální plazmatické koncentrace venlafaxinu do 2 hodin a ODV do 3 hodin. Po podání tobolek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním se dosáhne maximální plazmatické koncentrace venlafaxinu do 5,5 hodin a ODV do 9 hodin. Pokud se podají stejné denní dávky venlafaxinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním nebo jako tobolky s prodlouženým uvolňováním, tobolky s prodlouženým uvolňováním mají pomalejší absorpci, ale stejný rozsah absorpce jako tablety s okamžitým uvolňováním. Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost venlafaxinu ani ODV.

Distribuce

V terapeutických koncentracích jsou venlafaxin a ODV minimálně vázány na plazmatické bílkoviny (27 % a 30 %). Po intravenózním podání je distribuční objem venlafaxinu v ustáleném stavu $4,4\pm 1,6$ l/kg.

Biotransformace

Venlafaxin prochází rozsáhlou metabolickou přeměnou v játrech. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že venlafaxin je biotransformován na svůj hlavní metabolit ODV prostřednictvím CYP2D6. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že venlafaxin je metabolizován na svůj vedlejší, méně účinný metabolit N-desmethylvenlafaxin prostřednictvím CYP3A4. Studie *in vitro* ukazují, že venlafaxin je slabým inhibitorem CYP2D6. Venlafaxin neinhibuje CYP1A2, CYP2C9 ani CYP3A4.

Eliminace

Venlafaxin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. Přibližně 87 % dávky venlafaxinu se vyloučí močí do 48 hodin, a to jako nezměněný venlafaxin (5 %), nekonjugovaný ODV (29 %), konjugovaný ODV (26 %) nebo jako další vedlejší neúčinné metabolity (27 %). Střední plazmatická clearance $\pm$ SD venlafaxinu je $1,3\pm 0,6$ l/hod/kg a ODV je $0,4\pm 0,2$ l/hod/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví

Věk ani pohlaví pacienta nemají podstatný vliv na farmakokinetiku venlafaxinu ani ODV.

Silní/slabí metabolizátoři CYP2D6

Slabí metabolizátoři CYP2D6 mají vyšší plazmatické koncentrace venlafaxinu, než silní metabolizátoři. Protože však celková expozice (AUC) venlafaxinu a ODV je u pomalých a rychlých metabolizátorů podobná, není třeba dvou rozdílných dávkovacích režimů pro tyto dvě skupiny.

Porucha funkce jater

Pacienti s klasifikací Child-Pugh A (lehká jaterní porucha funkce jater) a Child-Pugh B (středně těžká porucha funkce jater) měli prodloužený poločas vylučování venlafaxinu a ODV v porovnání se zdravými osobami. Po perorálním podání byla clearance venlafaxinu a ODV snížena. Byl pozorován vysoký stupeň individuální variability. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U dialyzovaných pacientů měl venlafaxin v porovnání se zdravými osobami asi o 180 % prodloužený poločas vylučování a asi o 57 % sníženou clearance, zatímco poločas vylučování ODV byl prodloužený asi o 142 % a clearance byla snížena asi o 56 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů vyžadujících hemodialýzu je nutné dávku upravit (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s venlafaxinem na myších a potkanech neprokázaly jeho karcinogenitu. Venlafaxin nebyl mutagenní v rozsáhlé řadě *in vitro* a *in vivo* testů.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech zjistily u potkanů snížení hmotnosti mláďat, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat a zvýšení počtu úmrtí mláďat v průběhu prvních 5 dnů kojení. Příčina těchto úmrtí není známa. Tyto účinky byly pozorovány pouze po dávkách 30 mg/kg/den, které 4x převyšují (v mg/kg) denní dávku pro člověka 375 mg. Dávka, při které se tento účinek neprojevil, odpovídala 1,3násobku dávky pro člověka. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ve studii, v níž byli samci a samičky potkanů vystaveni ODV, byla pozorována snížená fertilita. Tato expozice odpovídala přibližně 1-2násobku expozice, které je dosaženo při podávání humánní denní dávky venlafaxinu 375 mg/den. Význam tohoto zjištění pro člověka není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Velaxin 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

mikrokrytalická celulóza

chlorid sodný

ethylcelulóza

mikronizovaný mastek

dimetikon

chlorid draselný

kopovidon

koloidní bezvodý oxid křemičitý

xanthanová klovatina

žlutý oxid železitý (E172)

Obal tobolky: tvrdá želatinová tobolka CONI-SNAP-3

želatina, žlutý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), sodná sůl erythrosinu (E127), oxid titaničitý (E171).

Velaxin 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

mikrokrytalická celulóza

chlorid sodný

ethylcelulóza

mikronizovaný mastek

dimetikon
chlorid draselný
kopovidon
koloidní bezvodý oxid křemičitý
xanthanová klovatina
žlutý oxid železitý (E172)
Obal tobolky: tvrdá želatinová tobolka CONI-SNAP-2
želatina, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).

Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
mikrokrytalická celulóza
chlorid sodný
ethylcelulóza
mikronizovaný mastek
dimetikon
chlorid draselný
kopovidon
koloidní bezvodý oxid křemičitý
xanthanová klovatina
žlutý oxid železitý (E172)
Obal tobolky: tvrdá želatinová tobolka CONI-SNAP-0EL
želatina, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velaxin 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
28, 30 nebo 56 tobolek v PVC/PVdC//Al blistru a krabičce.

Velaxin 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
28, 30 nebo 56 tobolek v PVC/PVdC//Al blistru a krabičce.

Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
28, 30 nebo 56 tobolek v PVC/PVdC//Al blistru a krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Velaxin 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 30/514/07-C
Velaxin 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 30/515/07-C
Velaxin 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 30/516/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.08.2007
Datum posledního prodloužení registrace: 15.04.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 4. 2024