

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olwexya 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Olwexya 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olwexya 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 37,5 mg ve formě venlafaxini hydrochloridum.

Olwexya 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 75 mg ve formě venlafaxini hydrochloridum.

Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 150 mg ve formě venlafaxini hydrochloridum.

Pomocná látka se známým účinkem: sacharosa.

Jedna 37,5mg tobolka obsahuje 32,5 mg sacharosy.

Jedna 75mg tobolka obsahuje 65 mg sacharosy.

Jedna 150mg tobolka obsahuje 130 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Olwexya 37,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Hnědo-růžové a bílé tobolky (víčko tobolky hnědo-růžové, tělo tobolky bílé) uvnitř bílé až téměř bílé pelety.

Olwexya 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Světle růžové tobolky, uvnitř bílé až téměř bílé pelety.

Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Oranžovo-hnědé tobolky, uvnitř bílé až téměř bílé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.

K prevenci 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/den podaná 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 týdnů nebo v intervalech delších. V klinicky odůvodněných případech, s ohledem na závažnost symptomů, lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které však nemají být kratší než 4 dny.

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

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

Podávání antidepresivních léčivých přípravků má pokračovat nejméně ještě 6 měsíců po dosažení remise.

Generalizovaná úzkostná porucha

Doporučená zahajovací dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 75 mg jednou denně. Pacientům nereagujícím na iniciační dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů.

Kvůli riziku nežádoucích účinků, souvisejících s dávkou, má být zvýšení dávky provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba má 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.

Avšak u jednotlivých pacientů nereagujících na iniciační dávku 75 mg/den je možno uvažovat o zvýšení dávky až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů.

Kvůli riziku nežádoucích účinků souvisejících s dávkou má být zvýšení dávky provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba má být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Panická porucha

Doporučená dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 37,5 mg/den užívaná po 7 dnů. Dávka pak má být zvýšena na 75 mg/den. Pacientům nereagujícím na dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů.

Kvůli riziku nežádoucích účinků souvisejících s dávkou má být zvýšení dávky provedeno až po

klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba má 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, souvisejících s věkem). Vždy má být užívána nejnižší účinná dávka a v případě, že je nutné dávku zvýšit, mají být pacienti pečlivě sledováni.

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.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné zvažovat snížení dávky o 50 %. Vzhledem k interindividuální variabilitě clearance může vzniknout potřeba upravit dávkování individuálně.

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Třebaže u pacientů s renálním poškozením s rychlostí glomerulární filtrace (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

Přípravek se nemá rychle vysazovat. Při ukončení léčby venlafaxinem mají být dávky postupně snižovány po dobu minimálně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení (viz bod 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 podávání.

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

ani rozpouštět.

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.

4.3 Kontraindikace

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

Souběžná léčba ireverzibilními inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) je kontraindikována kvůli riziku serotoninového syndromu se symptomy jako vzrušení, tremor a hypertermie. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léčby ireverzibilním IMAO.

Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby ireverzibilním IMAO (viz bod 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 (bod 4.5). Předávkování venlafaxinem bylo hlášeno převážně v kombinaci s alkoholem a/nebo s jinými léčivými přípravky, včetně případů s fatálními následky (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 nebo zhoršení klinického stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do dosažení signifikantní remise. Vzhledem k tomu, že zlepšení nemusí nastat v prvních několika týdnech léčby nebo ani za delší dobu, mají být pacienti pečlivě sledováni až do dosažení klinického zlepšení. Podle obecných klinických zkušeností se nejvyšší riziko sebevraždy může zvýšit v raných stádiích uzdravení.

Další psychiatrická onemocnění, pro něž se venlafaxin předepisuje, mohou být rovněž spojeny 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 léčení je vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a tito pacienti mají být v průběhu léčení pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivními léčivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala, že antidepresiva zvyšují riziko suicidálního chování v porovnání s placebem u pacientů mladších než 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

Přípravek Olwexya nemá být podáván dětem a dospívajícím mladším 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Serotoninový syndrom

Podobně jako u jiných serotoninergních látek může v průběhu léčby venlafaxinem dojít k rozvoji serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu; k tomu může dojít zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotoninergní neurotransmiterový systém (včetně triptanů, SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv, amfetaminů, lithia, sibutraminu, třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*], opioidů [např. buprenorfinu, fentanylu a jeho analogů, tramadolu, dextromethorfanu, tapentadolu, pethidinu, methadonu a pentazocinu]), s léčivými přípravky, které zhoršují metabolismus serotoninu (jako jsou IMAO např. methylenová modř), s prekurzory serotoninu (jako jsou potravinové doplňky s obsahem tryptofanu) nebo s antipsychotiky či jinými dopaminovými antagonisty (viz bod 4.3 a 4.5).

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární změny (např. hyperreflexie, nekoordinovanost) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě může připomínat NMS, což zahrnuje hypertermii, svalovou rigiditu, autonomní nestabilitu s možnými rychlými změnami životních funkcí a změny duševního stavu.

Pokud je souběžná léčba venlafaxinem a dalšími léky, které mohou ovlivňovat serotoninergní a/nebo dopaminergní neurotransmiterové systémy, klinicky oprávněná, pacienti mají být v průběhu léčby pečlivě sledováni, zvláště na začátku léčby a při zvyšování dávky.

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 a 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 poškozením srdeční funkce.

Srdeční frekvence

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

Srdeční choroba a riziko arytmie

Venlafaxin nebyl hodnocen u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu ani s nestabilní srdeční chorobou. Proto při jeho použití u takových 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, Torsades 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.

Křeče

V průběhu léčení 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 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 petechie až po gastrointestinální a život ohrožující krvácení. U pacientů užívajících venlafaxin může být riziko zvýšené. 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.

Souběžné 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.

Agresivita

Agresivita se může vyskytnout u malé části pacientů, kteří dostávali antidepresiva včetně venlafaxinu. Ta byla zjištěna po zahájení léčby, změnách dávky a po ukončení léčby.

Podobně jako ostatní antidepresiva má být venlafaxin používán opatrně u pacientů s agresivitou 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 Agresivita). Při ukončení léčby jsou symptomy 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 symptomů z vysazení může záviset na mnoha faktorech, včetně doby trvání léčby, podávané dávky a rychlosti snižování dávek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou závratě, poruchy smyslů (včetně parestzie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), vzrušení nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor a bolest hlavy, poruchy vidění a hypertenze. Obecně jsou tyto symptomy mírného až středního stupně, avšak u některých pacientů mohou být těžkého stupně.

Obvykle se vyskytnou do několika dnů po ukončení léčby, ale existují velmi vzácná hlášení takových symptomů u pacientů po náhodném vynechání dávky. Obecně vzato, tyto symptomy vymizí 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 potřeby pacienta (viz bod 4.2). U některých pacientů může vysazování trvat měsíce i déle.

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.

Sexuální dysfunkce

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

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 pozměnit glykemickou kontrolu. Možná bude potřeba upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetických přípravků.

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.

Přípravek Olwexya obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharoso-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní neselektivní IMAO

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

Reverzibilní, selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

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

Reverzibilní, neselektivní IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabým reverzibilním a neselektivním IMAO a nemá být podáván pacientům léčeným venlafaxinem (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří ukončili užívání IMAO a ihned zahájili užívání venlafaxinu nebo u těch, kteří ukončili užívání venlafaxinu před zahájením užívání IMAO, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Tyto účinky zahrnovaly tremor, myoklonii, pocení, nauzeu, zvracení, náhlé zrudnutí/návaly horka, závrať 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, potencionálně život ohrožující stav, zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmiterový systém (např. triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva, amfetaminy, lithium, sibutramin, rostlina třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], opioidy [např. buprenorfin, fentanyl a jeho analogy, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidin, methadon a pentazocin]), s léčivými přípravky, které zhoršují metabolismus serotoninu (jako jsou IMAO - např. methylenová modř), s prekurzory 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 SSRI, SNRI nebo s agonisty serotoninového receptoru (triptan) je klinicky oprávněná, doporučuje se pečlivě sledovat pacienta zvláště v úvodu terapie a při zvyšování dávek. Souběžné podávání venlafaxinu s prekurzory 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.

Etanol

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 %, resp. 21 %) a O-desmethylvenlafaxinu (o 33 %, resp. 23 %) 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

Léky metabolizované izoenzymy cytochromu P 450

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*.

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 4,5 násobnému 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 souběžném 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 souběžně venlafaxinem. Klinický význam této interakce není znám.

Risperidon

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

Metoprolol

Souběžné 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 α -hydroxymetoprololu. Klinický význam tohoto zjištění u hypertenzních pacientů není znám. Metoprolol neměnil farmakokinetický profil venlafaxinu ani jeho aktivního metabolitu O-desmethylvenlafaxinu. Při souběžném 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.

Perorální kontraceptiva

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena neplánovaná těhotenství u subjektů užívajících během léčby venlafaxinem perorální kontraceptiva. Neexistuje jasný důkaz o tom, že tato těhotenství byla výsledkem lékové interakce s venlafaxinem. S hormonální antikoncepcí nebyla dosud provedena žádná studie interakcí.

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.

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).

Podobně jako u jiných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI/SNRI) mohou se u novorozenců vyskytnout příznaky z náhlého vysazení, pokud byl venlafaxin podáván až do narození 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 během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) riziko vzniku PPHN u venlafaxinu vyloučit.

Pokud matka užívala SSRI/SNRI v pozdním stádiu těhotenství, byly u novorozenců pozorovány

následující symptomy: vzrušivost, tremor, hypotonie, přetrvávající pláč a problémy při sání nebo při spaní. Mohou to být symptomy v důsledku serotoninergního účinku nebo symptomy po expozici. Ve většině případů byly tyto komplikace pozorovány ihned nebo do 24 hodin po porodu.

Kojení

Venlafaxin a jeho účinný metabolit O-desmethylvenlafaxin se vylučují do mateřského mléka. Byla zaznamenána post marketingová hlášení u kojených dětí, které vykazovaly pláč, podrážděnost a abnormální spánkový režim. Byly také hlášeny symptomy shodné s vysazením venlafaxinu po ukončení kojení. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojených dětí. Proto je třeba rozhodnout, zda pokračovat /ukončit užívání přípravku Olwexya, přičemž se bere v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie přípravkem Olwexya pro matku.

Fertilita

Ve studii, v níž byli samci a samičky potkanů vystaveni O-desmethylvenlafaxinu, byla pozorována snížená fertilita. Význam tohoto zjištění pro člověka není známý (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

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a podle kategorií četnosti; v rámci jednotlivých kategorií četnosti jsou uváděny podle klesající míry závažnosti.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>				Agranulocytóza*, aplastická anémie*, pancytopenie*, neutropenie*	Trombocytopenie*	
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Anafylaktická reakce*		

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Endokrinní poruchy</i>				Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu*	Zvýšená hladina prolaktinu v krvi*	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Snížení chuti k jídlu		Hyponatrémie*		
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Nespavost	Zmatenost*, depersonalizace*, abnormální sny, nervozita, snížení libida, agitovanost*, anorgazmie	Mánie, hypománie, halucinace, derealizace, abnormální orgasmus, bruxismus*, apatie	Delirium*		Sebevražedné myšlenky a chování ^a , agrese ^b
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy* ^c , závrať, sedace	Akatizie*, třes, parestézie, dysgeuzie	Synkopa, myoklonus, porucha rovnováhy*, porucha koordinace*, dyskineze	Neuroleptický maligní syndrom (NMS)*, serotoninový syndrom*, křeče, dystonie*	Tardivní dyskineze*	
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy vidění, poruchy akomodace včetně rozmazaného vidění, mydriáza,		Glaukom s uzavřeným úhlem*		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Tinitus*				Vertigo

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie, palpitace*		Torsade de pointes*, ventrikulární tachykardie*, ventrikulární fibrilace, prodloužení QT na elektrokardiogramu*		Stresová kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie)*
<i>Cévní poruchy</i>		Hypertenze, návaly horka	Ortostatická hypotenze, hypotenze*			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe*, zívání		Intersticiální plicní onemocnění*, plicní eozinofilie*		
<i>Gastro-intestinální poruchy</i>	Nevolnost, sucho v ústech, zácpa	Průjem*, zvracení	Gastro-intestinální krvácení*	Pankreatitida*		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Změny funkčních jaterních testů*	Hepatitida*		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hyperhidróza* (včetně nočního pocení)*	Vyrážka, pruritus*	Kopřivka*, alopecie*, ekchymóza, angioedém*, fotosenzitivní reakce	Stevens-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Hypertonie		Rabdomyolýza*		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Opožděný začátek močení, retence moči, polakisurie*	Inkontinence moči			

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Menoragie*, metroragie*, erektilní dysfunkce, poruchy ejakulace				Poporodní krvácení ^d
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Únava, astenie, zimnice*			Slizniční krvácení*	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu			Prodloužení času krvácení*	

* Nežádoucí účinek léčivého přípravku zjištěný po jeho uvedení na trh.

a V průběhu léčby venlafaxinem nebo brzy po ukončení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a chování (viz bod 4.4).

b Viz bod 4.4.

c V souhrnných klinických studiích byla incidence bolesti hlavy ve skupině léčené venlafaxinem obdobná jako ve skupině užívající placebo.

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

Prerušení léčby

Ukončení podávání venlafaxinu (zvláště bylo-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení.

Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závrať, smyslové poruchy (včetně parestezie), 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 příhody většinou lehkého až středního stupně a spontánně odeznějí, avšak u některých pacientů mohou být těžké a/nebo dlouhodobější. Doporučuje se proto, pokud už podávání venlafaxinu není nutné, postupně snižovat jeho dávku a pomalu jej vysadit. Nicméně u některých pacientů docházelo při snižování dávky nebo ukončování léčby k závažné agresivitě a sebevražedným myšlenkám (viz bod 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Všeobecně byl profil nežádoucích účinků venlafaxinu (v placebem kontrolovaných klinických studiích) u dětí a dospívajících (věk 6 až 17 let) podobný těm, které byly pozorovány 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

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 suicidií 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, jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX16.

Mechanismus účinku

Má se za to, že antidepresivní účinek venlafaxinu 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 redukují 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, k H_1 -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

Depresivní porucha

Účinnost venlafaxinu s okamžitým uvolňováním při léčení depresivních epizod byl prokázán 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 léčení 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 b.i.d.).

Generalizovaná úzkostná porucha

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

I když byla také prokázána superiorita dávky 37,5 mg/den v porovnání s placebem, tato dávka nebyla tak konzistentně účinná jako vyšší dávky.

Sociálně úzkostná porucha

Účinnost tobolek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v léčbě sociálně úzkostné poruchy byla stanovena ve čtyřech dvojitě zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných 12týdenních studiích s paralelní skupinou a flexibilními dávkami a v jedné dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 6měsíční studii s paralelní skupinou a fixními/flexibilními dávkami u dospělých ambulantních pacientů. Pacienti dostávali dávky v rozmezí od 75 do 225 mg/den.

V 6měsíční studii se neprokázala 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. Iniciační dávka ve studiích s panickou poruchou byla 37,5 mg/den po dobu 7 dnů. Potom pacienti dostávali fixní dávky 75 mg nebo 225 mg/den v další studii.

Účinnost byla také stanovena v jedné dlouhodobé dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelní skupinou, sledující dlouhodobou bezpečnost, účinnost a prevenci recidivy u dospělých ambulantních pacientů, reagujících v otevřené části léčby. Pacienti pokračovali v užívání identických dávek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním, jaké dostávali v závěru otevřené fáze studie (75, 150, nebo 225 mg).

Elektrofyzilogie 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 rychlým uvolňováním absorbováno. Vzhledem k metabolismu venlafaxinu v předstředkové oblasti je absolutní biologická dostupnost venlafaxinu 40 % až 45 %. Po podání venlafaxinu s rychlým uvolňováním se dosáhne maximální plazmatické koncentrace venlafaxinu do 2 hod. a ODV do 3 hod. Po podání tobolek venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním se dosáhne maximální plazmatické koncentrace venlafaxinu do 5,5 hod. a ODV do 9 hod. Pokud se podají stejné denní dávky venlafaxinu ve formě tablet s rychlým uvolňováním nebo jako tobolky s prodlouženým uvolňováním, tobolky s prodlouženým uvolňováním mají pomalejší absorpci, ale stejný rozsah absorpce jako tablety s rychlým 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* a *in vivo* ukazují, že venlafaxin je slabým inhibítozem 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 (lehké jaterní poškození) a Child-Pugh B (středně těžké jaterní poškození) 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 těžkým jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U dialyzovaných pacientů měl venlafaxin prodloužený poločas vylučování asi o 180 % a sníženou clearance asi o 57 % v porovnání se zdravými osobami, 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 potkanech a myších neprokázaly jeho kancerogenitu. 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 4 x 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

Obsah tobolky:

Zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob)

Hyprolosa (E463)

Povidon K-30 (E1201)

Ethylcelulosa

Dibutyl-sebakát

Mastek (E553B)

Obal tobolky:

Želatina

Červený oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172) – pouze v tobolkách 75 mg a 150 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr: 7 (pouze tobolky 37,5 mg), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 nebo 112 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním, krabička.

HDPE nádobka s dětským bezpečnostním uzávěrem: 50, 100 a 250 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Olwexya 37,5 mg: 30/194/07-C

Olwexya 75 mg: 30/195/07-C

Olwexya 150 mg: 30/196/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 5. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv, www.sukl.cz.