

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Elify XR 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Elify XR 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Elify XR 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Jedna kapsula obsahuje 75 mg venlafaxínu (vo forme venlafaxínium-chloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

- sacharóza max. 92,69 mg
- žltá FCF (E110) 0,0006 mg.

Elify XR 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Jedna kapsula obsahuje 150 mg venlafaxínu (vo forme venlafaxínium-chloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

- sacharóza max. 185,38 mg
- žltá FCF (E110) 0,0183 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Elify XR 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Biely až takmer biely granulát v kapsule so žltou vrchnou časťou a priehľadnou spodnou časťou.

Elify XR 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Biely až takmer biely granulát v kapsule s okrovou vrchnou časťou a priehľadnou spodnou časťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba epizód veľkej depresie
- Prevencia znovuobjavenia sa epizód veľkej depresie
- Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy
- Liečba sociálnej anxiózne poruchy
- Liečba panickej poruchy s agorafóbiou alebo bez nej

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epizódy veľkej depresie

Odporúčaná úvodná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na úvodných 75 mg denne, sa môže zvýšiť dávka až na maximálne 375 mg denne. Zvýšenie dávky môže prebiehať v 2 a viac-týždňových intervaloch. V klinicky

odôvodnených prípadoch sa vzhľadom na závažnosť symptómov, môže dávkovanie zvyšovať v častejších intervaloch, avšak nemajú byť kratšie ako 4 dni.

Kvôli riziku nežiaducich účinkov závislých na veľkosti dávky, sa má dávka zvyšovať až po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Je potrebné udržiavať liečbu s najnižšou účinnou dávkou.

Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, obvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Liečba sa má pravidelne a individuálne prehodnocovať. Dlhodobá liečba môže byť tiež vhodná na prevenciu recidív epizód veľkej depresie. Vo väčšine prípadov je odporúčaná dávka na prevenciu recidívy epizódy veľkej depresie rovnaká ako dávka užívaná pri súčasnej epizóde.

Antidepressívne lieky sa majú ďalej podávať počas najmenej 6 mesiacov po ústupe choroby.

Generalizovaná úzkostná porucha

Odporúčaná úvodná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne.

Pacientom, ktorí neodpovedajú na úvodných 75 mg denne, sa môže zvýšiť dávka až na maximálne 225 mg denne. Zvýšenie dávky má prebiehať v 2 a viac-týždňových intervaloch.

V dôsledku rizika nežiaducich účinkov závislých na veľkosti dávky, sa zvyšovania dávky majú uskutočniť len po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Je potrebné udržiavať liečbu s najnižšou účinnou dávkou. Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, obvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Liečba sa má pravidelne a individuálne prehodnocovať.

Sociálna anxiózná porucha

Odporúčaná úvodná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne.

Neexistuje žiaden dôkaz o tom, že by vyššie dávky zvyšovali účinnosť liečby.

U pacientov neodpovedajúcich na úvodnú dávku 75 mg denne sa však môže zväziť zvýšenie maximálnej dávky až na 225 mg denne. Zvýšenie dávky má prebiehať v 2 a viac-týždňových intervaloch.

V dôsledku rizika nežiaducich účinkov závislých na veľkosti dávky, sa zvyšovania dávky majú uskutočniť len po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Je potrebné udržiavať liečbu s najnižšou účinnou dávkou. Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, obvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Liečba sa má pravidelne a individuálne prehodnocovať.

Panická porucha

Odporúčaná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 37,5 mg jedenkrát denne počas 7 dní.

Dávka môže byť potom zvýšená na 75 mg/deň. Pre pacientov neodpovedajúcich na dávku 75 mg/deň môže byť prospešné zvyšovanie dávky až do maximálnej dávky 225 mg/deň. Zvýšenie dávky má prebiehať v 2 a viac-týždňových intervaloch.

V dôsledku rizika nežiaducich účinkov závislých na veľkosti dávky, sa zvyšovania dávky majú uskutočniť len po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Je potrebné udržiavať liečbu s najnižšou účinnou dávkou. Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, obvyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Liečba sa má pravidelne a individuálne prehodnocovať.

Starší pacienti

Špecifické úpravy dávky venlafaxínu na základe samotného veku pacienta sa nepovažujú za nevyhnutné. Pri liečbe starších pacientov je však potrebná opatrnosť (napr. kvôli možnému poškodeniu obličiek, potenciálu pre zmeny v neurotransmitterovej senzitivite a afinite, ktorá sa objavuje so starnutím). Vždy má byť použitá najnižšia účinná dávka a pacienti majú byť pozorne sledovaní, ak je potrebné zvýšenie dávky.

Pediatrická populácia

Používať venlafaxín u detí a dospievajúcich sa neodporúča.

Kontrolované klinické štúdie u detí a dospievajúcich s epizódou veľkej depresie nepreukázali účinnosť a nepodporujú tak použitie venlafaxínu u týchto pacientov (pozri časť 4.4 a 4.8).

Účinnosť a bezpečnosť venlafaxínu pri iných indikáciách u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Celková denná dávka venlafaxínu má byť znížená na 50 % u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. V dôsledku interindividuálnej variability v klírense môže však byť vhodné individuálne upraviť dávku.

Existujú iba obmedzené údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Odporúča sa opatrnosť a má sa uvážiť zníženie dávky o viac ako 50 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene má možný prínos liečby prevážiť jeho riziko.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Aj keď u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR) medzi 30 – 70 ml/min nie je potrebná zmena dávkovania, odporúča sa opatrnosť. U pacientov vyžadujúcich hemodialýzu a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min), sa má dávka znížiť o 50 %. V dôsledku interindividuálnej variability v klírense môže však byť vhodné individuálne upraviť dávku.

Abstinenčné príznaky po ukončení liečby venlafaxínom

Je potrebné sa vyhnúť náhlemu ukončeniu liečby. Ak sa ukončuje liečba venlafaxínom, dávka má byť postupne redukovaná počas obdobia najmenej jedného alebo dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko abstinenčných príznakov (pozri časti 4.4 a 4.8). Čas potrebný na zníženie dávky a miera zníženia dávky však môže závisieť od dávky, dĺžky liečby a od konkrétneho pacienta. U niektorých pacientov môže byť potrebné ukončovať liečbu postupne počas niekoľkých mesiacov alebo dlhšie. Ak sa po znížení dávky alebo po prerušení liečby objavia netolerovateľné príznaky, potom sa má zväziť pokračovanie v predošlej predpísanej dávke. Následne lekár môže pokračovať v znižovaní dávky, ale v pozvoľnejšom tempe.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Kapsuly venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním sa odporúča užívať spolu s jedlom, každý deň približne v rovnaký čas. Kapsuly sa musia prehltnúť celé s tekutinou a nesmú sa deliť, lámať, žuť ani rozpúšťať.

Pacienti liečení venlafaxínom tabletami s okamžitým uvoľňovaním môžu prejsť na venlafaxín kapsuly s predĺženým uvoľňovaním s najbližšou ekvivalentnou dennou dávkou. Napríklad 37,5 mg tablety venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním podávané dvakrát denne môžu byť nahradené 75 mg kapsulami venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním s dávkovaním jedenkrát denne. Môžu byť potrebné individuálne úpravy dávok.

Kapsuly venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním obsahujú sféroidy (malé guľôčky), ktoré pomaly uvoľňujú účinnú látku do tráviaceho traktu. Nerozpustná časť týchto sféroidov sa vylúči a môže byť viditeľná v stolici.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na venlafaxín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežná liečba ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikovaná kvôli riziku sérotonínového syndrómu so symptómami ako nepokoj, tras a hypertermia. Venlafaxín sa nemôže podať pacientom, kde od prerušenia liečby s ireverzibilným IMAO neprešlo aspoň 14 dní. Venlafaxín musí byť vysadený aspoň 7 dní pred začatím užívania ireverzibilného IMAO (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predávkovanie

Pacientov treba upozorniť, aby nekonzumovali alkohol vzhľadom na jeho účinky na centrálnu nervovú sústavu (CNS) a možné klinické zhoršenie psychického stavu a vzhľadom na možné nežiaduce interakcie s venlafaxínom vrátane utlmujúcich účinkov na CNS (pozri časť 4.5). Predávkovanie

venlafaxínom bolo hlásené prevažne v kombinácii s alkoholom a/alebo inými liekmi, vrátane prípadov s fatálnym následkom (pozri časť 4.9).

Aby sa znížilo riziko predávkovania, venlafaxín sa má predpisovať v najmenších množstvách, ktoré budú zodpovedať vhodnej liečbe pacienta (pozri časť 4.9).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovrážd (udalosti súvisiace so samovraždou). Riziko pretrváva pokiaľ nenastane signifikantná remisia. Keďže zlepšenie sa nemusí ukázať počas prvých niekoľko týždňov liečby alebo viac týždňov liečby, pacienti sa majú pozorne sledovať až do zlepšenia stavu. Zo skúseností sa vie, že riziko pokusu o samovraždu sa môže zvýšiť v skorých štádiách rekonvalescencie.

Iné psychiatrické stavy, na ktoré sa venlafaxín predpisuje, sú tiež spojené so zvýšeným rizikom udalostí súvisiacich so samovraždou. Navyše, tieto stavy môžu byť pridružené k epizodám veľkej depresie. Rovnaká opatrnosť, aká je u ľudí liečených na epizódu veľkej depresie, sa teda odporúča aj u pacientov liečených na iné psychiatrické ochorenia.

Pacienti s anamnézou udalostí súvisiacich so samovraždou alebo pacienti, u ktorých sa prejavuje vyššia miera samovražedných myšlienok pred začatím liečby, sú vo zvýšenej miere vystavení samovražedným myšlienkam a pokusom o samovraždu a preto sa majú počas liečby pozorne sledovať. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií antidepresívnych liekov u dospelých pacientov mladších ako 25 rokov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania pri antidepresívach v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo.

Dôkladné sledovanie pacientov a najmä tých vysoko rizikových, má byť spojené s liekovou terapiou, najmä v začiatkovej fáze liečby a pri následných zmenách dávok. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) majú byť upozornení na potrebu monitorovať akékoľvek klinické zhoršenie, samovražedné správanie alebo myšlienky a neobvyklé zmeny v správaní a okamžite vyhľadať lekársku radu, ak sa tieto symptómy objavia.

Pediatrická populácia

Elify XR sa nemá používať v liečbe detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. So samovraždou spojené správanie (pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky) a nepriateľské správanie (najmä agresivita, protichodné správanie a hnev) boli častejšie pozorované u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní s placebo skupinou. Ak sa napriek tomu vzhľadom na klinický stav rozhodne, že liek treba užívať, pacient by mal byť veľmi pozorne sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov. Navyše chýbajú údaje o dlhodobej bezpečnosti u detí a dospievajúcich zahŕňajúce rast, dospievanie a kognitívny a behaviorálny vývoj.

Sérotonínový syndróm

Ako aj u ostatných sérotonínergických látok, sa pri liečbe venlafaxínom môže vyskytnúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, obzvlášť pri súbežnej liečbe s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať sérotonínergický neurotransmitterový systém (vrátane triptánov, SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív, amfetamínov, lítia, sibutramínu, ľubovníka bodkovaného [*Hypericum perforatum*], opioidmi [napr. buprenorfín, fentanyl a jeho analógy, tramadol, dextrometorfán, tapentadol, petidín, metadón a pentazocín]), s látkami, ktoré narušujú metabolizmus sérotonínu, ako IMAO (napr. metylénová modrá), s prekurzormi sérotonínu (ako sú výživové doplnky s obsahom tryptofánu) alebo s antipsychotikami alebo inými antagonistami dopamínu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať mentálne zmeny (agitácia, halucinácie, kóma) autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, labilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne zmeny (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka). Sérotonínový syndróm vo svojej najťažšej forme, sa môže podobáť na NMS, ktorý zahŕňa hypertermiu, svalovú rigiditu, autonómnu nestabilitu s možnými rýchlymi výkyvmi vitálnych funkcií a zmenami duševného stavu.

Ak je súbežná liečba venlafaxínom a ďalšími látkami, ktoré môžu ovplyvňovať sérotonínergický a/alebo dopamínergický neurotransmitterový systém klinicky opodstatnená, je potrebné pacienta starostlivo sledovať, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Užívanie venlafaxínu súbežne s prekuzormi sérotonínu (ako napríklad výživové doplnky s obsahom tryptofánu) sa neodporúča.

Glaukóm so zatvoreným uhlom

Mydriáza sa môže vyskytnúť ako príznak užívania venlafaxínu. Odporúča sa, aby pacienti so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacienti s rizikom akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom boli pozorne sledovaní.

Krvný tlak

Často bolo u venlafaxínu hlásené od dávky závislé zvýšenie krvného tlaku. Prípady závažne zvýšeného krvného tlaku vyžadujúce okamžitú liečbu boli tiež hlásené u niektorých pacientov v post marketingovom sledovaní. Všetci pacienti majú byť starostlivo vyšetrení na vysoký krvný tlak a preexistujúca hypertenzia má byť upravená pred zahájením podávania venlafaxínu. Krvný tlak má byť pravidelne kontrolovaný po začatí liečby a po zvýšení dávky. Opatrnosť je potrebná u pacientov, kde základné ochorenie môže byť zhoršené v dôsledku zvýšenia krvného tlaku, napr. pacienti s porušenou funkciou srdca.

Frekvencia srdca

Môže dôjsť k zvýšeniu frekvencie srdca, najmä pri vyšších dávkach. Opatrnosť treba u pacientov, kde základné ochorenie môže byť zhoršené v dôsledku zvýšenia frekvencie srdca.

Ochorenie srdca a riziko arytmie

Venlafaxín sa nehodnotil u pacientov s anamnézou nedávno prekonaného infarktu myokardu alebo nestabilnej angíny pectoris. Preto sa u týchto pacientov má používať s opatrnosťou.

Počas postmarketingového sledovania používania venlafaxínu boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu, *Torsade de Pointes* (TdP), komorovej tachykardie a fatálne prípady srdcovej arytmie, najmä pri predávkovaní alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi pre predĺženie QTc/TdP.

Pred predpísaním venlafaxínu pacientom s vysokým rizikom vážnej srdcovej arytmie alebo predĺžením QT intervalu sa má dôkladne zhodnotiť pomer rizika a prínosu (pozri časť 5.1).

Krče

Krče sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených venlafaxínom. Ako u všetkých antidepresív, venlafaxín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s anamnézou kŕčov a títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní. Liečba má byť prerušená, ak sa u pacienta vyskytnú záchvaty.

Hyponatriémia

Prípady hyponatriémie a/alebo syndróm neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu sa môže vyskytnúť pri užívaní venlafaxínu, obvyčajne u hypovolemických alebo dehydratovaných pacientov. Starší pacienti, pacienti užívajúci diuretiká a iní hypovolemickí pacienti sú vystavení zvýšenému riziku tejto príhody.

Abnormálne krvácanie

Lieky, ktoré inhibujú vychytávanie sérotonínu môžu viesť k zníženej funkcii krvných doštičiek. Krvácaivé príhody súvisiace s užívaním SSRI a SNRI sa pohybovali od ekchymóz, hematómov, epistaxy a petechií až po gastrointestinálne a život ohrozujúce krvácania. SSRI/SNRI, vrátane venlafaxínu, môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6 a 4.8). Riziko krvácania môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich venlafaxín. Ako aj u ostatných inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu, aj u venlafaxínu sa má dodržať opatrnosť, ak sa predpisuje pacientom s predispozíciou ku krvácaniu, vrátane pacientov na antikoagulanciách a inhibítoroch krvných doštičiek.

Sérový cholesterol

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách v trvaní aspoň 3 mesiace bolo u 5,3 % pacientov liečených venlafaxínom zaznamenané klinicky významné zvýšenie hladín sérového cholesterolu, kým

u pacientov liečených placebo bolo zvýšenie zaznamenané u 0,0 % pacientov. Treba preto zvážiť pravidelné meranie hladín sérového cholesterolu počas dlhodobej liečby.

Súbežné podávanie s látkami znižujúcimi telesnú hmotnosť

Bezpečnosť a účinnosť venlafaxínu v kombinácii s látkami znižujúcimi telesnú hmotnosť, vrátane fenterminu zatiaľ nebola stanovená. Súbežné podávanie venlafaxínu s takýmito látkami sa neodporúča. Venlafaxín nie je indikovaný na znižovanie telesnej hmotnosti či už samostatne alebo v kombinácii.

Mánia/hypománia

Mánia/hypománia sa môže vyskytnúť u malej časti pacientov s poruchami nálady, ktorí užívajú antidepresíva vrátane venlafaxínu. Ako aj u iných antidepresív, venlafaxín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s anamnézou alebo rodinnou anamnézou bipolárnej poruchy.

Agresivita

Agresivita sa môže vyskytnúť u niektorých pacientov, ktorí užívajú antidepresíva, vrátane venlafaxínu. Toto bolo hlásené po začatí liečby, po zmenách dávky a po prerušení liečby. Ako aj u iných antidepresív, venlafaxín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s anamnézou agresivity.

Ukončenie liečby

Je známe, že pri antidepresívach sa vyskytujú účinky z ukončenia liečby a niekedy môžu byť tieto účinky dlhotrvajúce a závažné. Počas zmien v dávkovacom režime venlafaxínu, vrátane ukončenia liečby, boli u pacientov pozorované samovraždy/samovražedné myšlienky a agresivita. Preto sa majú pacienti pri znižovaní dávky alebo počas prerušenia liečby pozorne sledovať (pozri vyššie v časti 4.4 – Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie a Agresivita).

Abstinenčné príznaky po ukončení liečby sú časté, najmä ak je ukončenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach sa nežiaduce udalosti pozorované pri prerušení liečby (počas znižovania a po znižovaní dávky) vyskytli u približne 31 % pacientov liečených venlafaxínom a 17 % pacientov užívajúcich placebo.

Riziko abstinenčných príznakov môže byť závislé od viacerých faktorov, vrátane trvania liečby a dávky a od rýchlosti znižovania dávky. Závrat, poruchy vnímania (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, poškodenie zraku a hypertenzia, sú najčastejšie hlásené reakcie. Všeobecne sú tieto príznaky slabé až mierne; avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnú intenzitu. Zvyčajne sa objavia počas niekoľkých dní po prerušení liečby, ale bolo zaznamenaných len veľmi málo hlásení takýchto príznakov u pacientov, ktorí neúmyselne vynechali dávku. Všeobecne, tieto symptómy sú prechodné a zvyčajne sa vyriešia v rámci 2 týždňov, hoci u niektorých jednotlivcov môžu trvať dlhšie (2-3 mesiace alebo viac). Preto sa odporúča, postupné znižovanie dávky venlafaxínu počas niekoľkých týždňov alebo mesiacov, podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.2). U niektorých pacientov môže ukončovanie liečby trvať mesiace alebo dlhšie.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Použitie venlafaxínu bolo spojené s rozvojom akatízie, charakterizované subjektívne nepríjemným alebo rušivým nepokojom a potrebou pohybu často sprevádzanou neschopnosťou sedieť alebo stáť pokojne. Je pravdepodobné, že sa toto vyskytne v rámci prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinuli tieto príznaky, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sexuálna dysfunkcia

Inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) môžu spôsobiť príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli hlásené prípady dlhotrvajúcej sexuálnej dysfunkcie, kedy príznaky pretrvávali aj napriek ukončeniu liečby SNRI.

Sucho v ústach

U 10 % pacientov bolo hlásené sucho v ústach. Toto môže zvýšiť riziko vzniku zubného kazu a preto majú byť pacienti poučení o význame dentálnej hygieny.

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI alebo venlafaxínom ovplyvniť glykemickú kontrolu. Je možné, že bude potrebné upraviť dávku inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík.

Interakcie medzi liekom a laboratórnym testom

U pacientov užívajúcich venlafaxín boli hlásené falošne pozitívne skriningové testy na fencyklidín (PCP) a amfetamín v moči. Je to spôsobené nedostatočnou špecifickosťou skriningových testov. Falošne pozitívne výsledky testov možno očakávať niekoľko dní po ukončení liečby venlafaxínom. Potvrdzujúce testy, ako je plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria, odlišia venlafaxín od PCP a amfetamínu.

Pomocné látky

Pomocná látka žltá FCF (E110) obsiahnutá v obale kapsuly môže vyvolať alergické reakcie. Keďže kapsuly obsahujú sacharózu: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózy alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nemajú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilné neselektívne inhibítory IMAO

Venlafaxín nesmie byť použitý v kombinácii s neselektívnymi, ireverzibilnými IMAO. Venlafaxín sa nesmie začať užívať po dobu najmenej 14 dní po prerušení liečby ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Podávanie venlafaxínu musí byť prerušené najmenej 7 dní pred začatím liečby ireverzibilnými neselektívnymi IMAO (pozri časti 4.3 a 4.4).

Reverzibilný, selektívny MAO-A inhibítor (moklobemid)

Kvôli riziku sérotonínového syndrómu, nie je kombinácia venlafaxínu s reverzibilnými a selektívnymi MAOI (ako je moklobemid) odporúčaná. Po liečbe reverzibilným inhibítorm MAO sa môže uplatniť kratší interval ako 14 dní na začatie liečby venlafaxínom. Je odporúčané vysadenie venlafaxínu najmenej 7 dní pred začatím liečby reverzibilným IMAO (pozri časť 4.4).

Reverzibilný, neselektívny IMAO inhibítor (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabý, reverzibilný a neselektívny IMAO a nemá sa podávať pacientom liečeným venlafaxínom (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov, ktorí práve skončili liečbu s IMAO a začali užívať venlafaxín, alebo užívali venlafaxín, ktorý prestali užívať tesne pred začatím liečby IMAO. Tieto účinky zahŕňajú triašku, myoklonus, diaforézu, nauzeu, vracanie, pocity návalov tepla, malátnosť a hypertermiu s charakteristickými znakmi pripomínajúcimi neuroleptický malígny syndróm, záchvaty a smrť.

Sérotonínový syndróm

Ako aj u ostatných sérotonínergických látok, sa pri liečbe venlafaxínom môže vyskytnúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, obzvlášť pri súbežnej liečbe s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať sérotonínergický neurotransmiterový systém (vrátane triptánov, SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív, amfetamínov, lítia, sibutramínu, ľubovníka bodkovaného [*Hypericum perforatum*], opioidmi [napr. buprenorfín, fentanyl a jeho analógy, tramadol, dextrometorfán, tapentadol, petidín, metadón a pentazocín]), s látkami, ktoré narušujú metabolizmus sérotonínu, ako

MAO (napr. metylénová modrá), s prekuzormi sérotonínu (ako sú výživové doplnky s obsahom tryptofánu) alebo s antipsychotikami alebo inými antagonistami dopamínu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Ak sa vyžaduje súbežná liečba venlafaxínom a SSRI, SNRI alebo agonistami sérotonínových receptorov (triptán), treba takúto liečbu viesť veľmi opatrne, a odporúča sa pozorne sledovať pacienta najmä na začiatku liečby a pri zvýšení dávok. Súčasné užívanie venlafaxínu so sérotonínovými prekuzormi (ako napr. tryptofánové výživové doplnky) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré ovplyvňujú centrálny nervový systém

Riziko užívania venlafaxínu v kombinácii s inými látkami ovplyvňujúcimi CNS sa systematicky nehodnotilo. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri predpisovaní venlafaxínu, ak sa má užívať s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú CNS.

Etanol

Pacientov treba upozorniť, aby nekonzumovali alkohol vzhľadom na jeho účinky na CNS a možné klinické zhoršenie psychického stavu a vzhľadom na možné nežiaduce interakcie s venlafaxínom vrátane utlmujúcich účinkov na CNS.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Riziko predĺženia QT intervalu a/alebo komorových arytmií (napr. TdP) sa zvyšuje pri súbežnom užívaní iných liekov, ktoré predlžujú QT interval. Súbežnému podávaniu takýchto liekov sa treba vyhnúť (pozri časť 4.4).

Príslušné skupiny liekov zahŕňajú:

- antiarytmiká triedy Ia a III (napr. chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín)
- niektoré makrolidy (napr. erytromycín)
- niektoré antihistaminiká
- niektoré chinolónové antibiotiká (napr. moxifloxacín)

Vyššie uvedený zoznam nie je úplný a je potrebné vyhýbať sa ďalším jednotlivým liekom, o ktorých je známe, že významne zvyšujú QT interval.

Účinok venlafaxínu na iné lieky metabolizované izoenzymami cytochrómu P450

In vivo štúdie naznačujú, že venlafaxín je relatívne slabý inhibítor CYP2D6. Venlafaxín *in vivo* neinhiboval CYP3A4 (alprazolam a karbamazepín), CYP1A2 (kofeín) ani CYP2C9 (tolbutamid) alebo CYP2C19 (diazepam).

Účinok iných liekov na venlafaxín

Ketokonazol (inhibítor CYP3A4)

Farmakokinetická štúdia s ketokonazolom u CYP2D6 rýchlych a pomalých metabolizérov ukázala vyššie AUC venlafaxínu (70 % a 21 % u CYP2D6 rýchlych a pomalých metabolizérov, v uvedenom poradí) a O-desmetylvenlafaxínu (33 % a 23 % u CYP2D6 rýchlych a pomalých metabolizérov, v uvedenom poradí) po podaní ketokonazolu. Súčasné užívanie inhibítorov CYP3A4 (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, ketokonazol, nefinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycín) a venlafaxínu môže zvýšiť hladiny venlafaxínu a O-desmetylvenlafaxínu. Preto sa odporúča opatrnosť pri súčasnej liečbe s inhibítormi CYP3A4 a venlafaxínom.

Účinok venlafaxínu na iné lieky

Lítium

Sérotonínový syndróm sa môže vyskytnúť pri súčasnej liečbe venlafaxínom a lítiom (pozri Sérotonínový syndróm).

Diazepam

Venlafaxín nemá žiadny účinok na farmakokinetiku a farmakodynamiku diazepamu a jeho aktívneho metabolitu desmetyldiazepamu. Diazepam neovplyvňuje farmakokinetiku venlafaxínu alebo O-desmetylvenlafaxínu. Nie je známe, či existuje farmakokinetická a/alebo farmakodynamická interakcia s inými benzodiazepínmi.

Imipramín

Venlafaxín neovplyvňoval farmakokinetiku imipramínu a 2-OH-imipramínu. Bolo pozorované na dávke závislé zvýšenie AUC 2-OH-desipramínu 2,5 až 4,5 násobne, keď bolo podaných denne 75 mg až 150 mg venlafaxínu. Imipramín neovplyvňoval farmakokinetiku venlafaxínu a O-desmetylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Pri súčasnom užívaní imipramínu a venlafaxínu je potrebná opatnosť.

Haloperidol

Farmakokinetická štúdia s haloperidolom ukázala 42 % pokles v celkovom perorálnom klírense, 70 % zvýšenie AUC a 88 % zvýšenie C_{max} , ale bez zmeny polčasu pre haloperidol. Pri súčasnom užívaní haloperidolu a venlafaxínu treba preto na tieto zmeny myslieť. Klinická významnosť tejto interakcie nie je známa.

Risperidón

Venlafaxín zvýšil AUC risperidónu o 50 %, ale nemenil významne farmakokinetický profil aktívnej zložky (risperidón a 9-hydroxyrisperidón). Klinický význam tejto interakcie ostáva neznámy.

Metoprolol

Súčasné užívanie venlafaxínu a metoprololu u zdravých dobrovoľníkov vo farmakokinetickej štúdií pre obidva lieky malo za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií metoprololu o zhruba 30 – 40 % bez zmien plazmatických koncentrácií jeho aktívneho metabolitu α -hydroxymetoprololu. Klinický význam tohto zistenia u hypertenzných pacientov je nejasný. Metoprolol nemenil farmakokinetický profil venlafaxínu alebo jeho aktívneho metabolitu O-desmetylvenlafaxínu. Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a metoprololu je potrebná opatnosť.

Indinavír

Farmakokinetická štúdia s indinavirom ukázala 28 % zníženie AUC a 36 % zníženie C_{max} pre indinavir. Indinavir nemal vplyv na farmakokinetiku venlafaxínu a O-desmetylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Perorálne kontraceptíva

V sledovaní po uvedení lieku na trh boli nahlásené nechcené tehotenstvá u pacientok liečených venlafaxínom a zároveň užívajúcich perorálne kontraceptíva. Neexistuje priamy dôkaz, že tieto tehotenstvá sú výsledkom liekovej interakcie s venlafaxínom. Neboli vykonané žiadne interakčné štúdie s hormonálnymi kontraceptívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití venlafaxínu u tehotných žien nie sú dostatočné údaje.

Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je neznáme. Venlafaxín môže byť podaný tehotným ženám iba ak očakávaný účinok prevyší možné riziko.

Ako aj u iných inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI/SNRI), ak sa venlafaxín užíva do alebo tesne pred pôrodom, môžu sa u novorodenca vyskytnúť príznaky z vysadenia. Niektorí novorodenci, ktorí boli vystavení venlafaxínu v neskoršom štádiu tretieho trimestra vyžadovali výživu gastrickou sondou, podporu dýchania a dlhší čas strávený v nemocnici. Tieto komplikácie sa môžu objaviť tesne po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Aj keď sa v žiadnych štúdiách neskúmal vzťah medzi PPHN a užívaním blokátorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu, potenciálne riziko vzniku PPHN pri používaní venlafaxínu nemôže byť vylúčené vzhľadom na mechanizmus účinku podobný so SSRI (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Ak matka používala SSRI/SNRI do neskorého tehotenstva, u novorodencov sa môžu vyskytnúť tieto príznaky: podráždenosť, tras, hypotónia, vytrvalý plač, problémy pri dojčení alebo pri spaní. Tieto príznaky môžu byť spôsobené sérotonínergickými účinkami alebo symptómami z expozície. Vo väčšine prípadov sú tieto komplikácie pozorované ihneď alebo do 24 hodín po pôrode.

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4, 4.8).

Dojčenie

Venlafaxín a jeho aktívny metabolit, O-desmetylvenlafaxín sa vylučujú do materského mlieka. Po uvedení na trh boli u dojčiat hlásené prípady plačlivosti, podráždenosti a porúch spánku. Po ukončení dojčenia boli hlásené tie isté symptómy ako po ukončení podávania venlafaxínu. Riziko požitia dieťaťom pri kojení nemôže byť vylúčené. Preto by sa malo urobiť rozhodnutie o pokračovaní/prerušení kojenja alebo pokračovaní/prerušení liečby s Elify XR, pričom sa majú brať do úvahy výhody kojenja pre dieťa a výhody liečby s Elify XR pre ženu.

Fertilita

V štúdií, v ktorej boli potkaní samci aj samice vystavení O-desmetylvenlafaxínu, sa pozorovala znížená plodnosť. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Akýkoľvek psychoaktívny liek môže narušiť úsudok, myslenie a motorické schopnosti. Preto, každý pacient, ktorý užíva venlafaxín má byť upozornený na zmenu jeho schopnosti viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať nebezpečné stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách ako veľmi časté (>1/10) boli nevoľnosť, sucho v ústach, bolesť hlavy a potenie (vrátane nočného potenia).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú zoradené nižšie podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a poradia klesajúcej závažnosti v rámci každej kategórie frekvencie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

| Orgánový systém | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|--------------------------------------|-------------|-------|-------------|--|------------------|---------|
| Poruchy krvi a lymfatic-kého systému | | | | Agranulocytóza*, aplastická anémia*, pancytopénia*, neutropénia* | Trombocytopénia* | |

| Orgánový systém | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|-----------------------------------|---|--|--|---|------------------------------------|---|
| Poruchy imunitného systému | | | | Anafylaktická reakcia* | | |
| Poruchy endokrinného systému | | | | Neprimeraná sekrécia anti-diuretického hormónu* | Zvýšená hladina prolaktínu v krvi* | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | Znížená chuť do jedla | | Hyponatriémia* | | |
| Psychické poruchy | Nespavosť | Zmätenosť*, depersonalizácia*, anorgazmia, zníženie libida, nervozita, abnormálne sny, agitácia* | Mánia, hypománia, halucinácie, derealizácia, abnormálny orgazmus, apatia, bruxizmus* | Delírium* | | Samovražedné myšlienky a správanie ^a , agresivita ^b |
| Poruchy nervového systému | Závraty, bolesť hlavy* ^c , sedácia | Akatázia*, tremor, parestézia, dysgeúzia | Synkopa, myoklonus, porucha koordinácie* a rovnováhy*, dyskinéza* | Neuroleptický malígny syndróm (NMS)*, sérotonínový syndróm, kŕče, dystónia | Tardívna dyskinéza* | |
| Poruchy oka | | Poruchy videnia, poruchy akomodácie, vrátane rozmazaného videnia, mydriáza | | Glaukóm so zatvoreným uhlom* | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | Tinitus* | | | | Vertigo |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | Tachykardia, palpitácie* | | <i>Torsade de pointes</i> *, ventrikulárna tachykardia*, ventrikulárna fibrilácia, predĺženie QT intervalu na elektrokar-diograme * | | Stresová kardiomyopatia (Takotsubo kardiomyopatia)* |
| Poruchy ciev | | Hypertenzia, návaly tepla | Ortostatická hypotenzia, hypotenzia* | | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, | | Dyspnoe*, zívanie | | Intersticiálna choroba pľúc*, | | |

| Orgánový systém | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|--|--------------------------------------|--|--|---|--------------------------|-----------------------------------|
| hrudníka a mediastína | | | | pľúcna eozinofília* | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Nauzea, sucho v ústach, zápcha | Vracanie, hnačka* | Gastrointestinálne krvácanie* | Zápal pankreasu* | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | Abnormálne pečeneňové testy* | Hepatitída* | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Nadmerné potenie* (vrátane nočného)* | Vyrážka, pruritus* | Angioedém*, fotosenzitívna reakcia, ekchymóza, urtikária*, alopecia* | Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém* | | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | Hypertónia | | Rabdomyolýza* | | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | Močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču, polakizúria* | Inkontinencia moču* | | | |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | | Menorágia*, metrorágia*, erektilná dysfunkcia ^b , porucha ejakulácie ^b | | | | Popôrodné krvácanie* ^d |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | Asténia, únava, triaška* | | | Hemorágia sliznice* | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu | | | Predĺžený čas krvácania* | |

* Nežiaduce reakcie identifikované z postmarketingových skúseností.

^a Prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania hlásené počas liečby venlafaxínom alebo tesne po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

^b Pozri časť 4.4.

^c V súhrnných klinických skúšaní bol výskyt bolesti hlavy u venlafaxínu a u placebo podobný.

^d Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4 a 4.6).

Ukončenie liečby

Ukončenie liečby venlafaxínom (najmä ak je ukončenie náhle) vedie k abstinenčným príznakom. Závrat, poruchy vnímania (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a abnormálnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, vertigo, chrípkový syndróm, poškodenie zraku a hypertenzia sú najčastejšie hlásené reakcie. Všeobecne, tieto symptómy sú slabé až mierne a prechodné; avšak u niektorých pacientov môžu mať vysokú intenzitu a/alebo sa môžu predĺžiť. Preto sa odporúča, ak už liečba venlafaxínom nie je potrebná, postupné vysadenie znižovaním dávky. U niektorých pacientov sa však pri znížení dávky alebo pri prerušení liečby objavila závažná agresivita a samovražedné myšlienky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich účinkov venlafaxínu (v placebom kontrolovaných klinických štúdiách) u detí a dospievajúcich (vek 6 až 17 rokov) bol spravidla podobný ako u dospelých. Ako u dospelých, aj tu bola pozorovaná znížená chuť do jedla, úbytok hmotnosti, zvýšený krvný tlak a zvýšená hladina cholesterolu v krvi (pozri časť 4.4).

V pediatrických klinických štúdiách bola hlásená vyššia miera nepriateľského správania sa a najmä u epizód veľkej depresie boli hlásené nežiaduce účinky, týkajúce sa samovražedných sklonov ako samovražedné myšlienky a sebaškodovanie.

U pediatrických pacientov boli pozorované najmä nasledovné nežiaduce účinky: bolesť brucha, agitácia, dyspepsia, ekchymóza, krvácanie z nosa, bolesti svalov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V postmarketingových hláseniach bolo predávkovanie venlafaxínom hlásené najmä v súvislosti s požívaním alkoholu a/alebo iných liekov, vrátane prípadov s fatálnym následkom. Najčastejšie účinky hlásené pri predávkovaní bola tachykardia, zmeny vedomia (somnia až kóma), mydriáza, kŕče a vracanie. Ďalšie hlásené účinky boli zmeny v elektrokardiograme (napr. predĺženie QT intervalu, ramienková blokáda, predĺženie QRS) [pozri časť 5.1], komorová tachykardia, bradykardia, hypotenzia, hypoglykémia, vertigo a úmrtie. U dospelých sa môžu vyskytnúť príznaky závažnej otravy po užití približne 3 gramov venlafaxínu.

Publikované retrospektívne štúdie poukázali na to, že predávkovanie venlafaxínom môže byť spojené so zvýšeným rizikom fatálnych následkov porovnateľných s tými, ktoré boli pozorované u SSRI antidepresív, ale nižším ako u tricyklických antidepresív. Epidemiologické štúdie ukázali, že venlafaxínom liečení pacienti majú vyššiu záťaž samovražedných rizikových faktorov v porovnaní s pacientmi so SSRI. Nie je jasné, do akej miery možno nálež zvýšeného rizika fatálnych následkov pripísať toxicite venlafaxínu pri predávkovaní, a naopak, do akej miery to súvisí s niektorými charakteristikami pacientov liečených venlafaxínom.

Odporúčaná liečba

Závažná otrava môže vyžadovať komplexnú urgentnú liečbu a monitorovanie. Preto sa v prípade podozrenia na predávkovanie v spojení s venlafaxínom odporúča ihneď kontaktovať Národné toxikologické informačné centrum.

Pri predávkovaní sa odporúča podporná a symptomatická liečba; mala by byť monitorovaná frekvencia srdca a ostatné vitálne funkcie. Ak je riziko aspirácie, vyvolanie vracania sa neodporúča. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak sa vykoná krátko po ingescii alebo u symptomatických pacientov. Podanie aktívneho uhlia tiež môže napomôcť spomaleniu vstrebávania účinnej látky. Nie je

pravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfúzia a výmenná transfúzia boli nápomocné Nie sú známe ani špecifické antidotá pre venlafaxín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, iné antidepresíva

ATC kód: N06AX16

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku venlafaxínového antidepresíva u ľudí je spojený s jeho znásobením neurotransmitterovej aktivity v centrálnom nervovom systéme. Predklinické štúdie ukázali, že venlafaxín a jeho hlavný metabolit O-desmetylvenlafaxín (ODV), sú inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu. Venlafaxín tiež slabo inhibuje vychytávanie dopamínu. Venlafaxín a jeho aktívny metabolit redukuje β -adrenergickú schopnosť reakcie po akútnom (jednorazovom) aj chronickom podaní. Venlafaxín a ODV sú veľmi podobné vzhľadom na ich celkový účinok na neurotransmitterové vychytávanie a receptorové viazanie.

Venlafaxín nemá prakticky žiadnu afinitu *in vitro* pre muskarínové, cholinergické, H1-histamínové alebo α 1- adrenergické receptory v mozgu potkanov. Farmakologická aktivita týchto receptorov môže súvisieť s rôznymi vedľajšími účinkami ako anticholinergické, sedatívne a kardiovaskulárne účinky, pozorované u iných antidepresív.

Venlafaxín nevykazuje aktivitu ako inhibítor monoaminoxidázy (MAO).

Štúdie *in vitro* ukázali, že venlafaxín nemá prakticky žiadnu afinitu k receptorom citlivým na opiáty alebo benzodiazepíny.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Epizódy veľkej depresie

Účinnosť venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním na liečbu epizód veľkej depresie bola demonštrovaná v 5 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, krátkodobých klinických štúdiách v rozsahu od 4 do 6 týždňoch trvania, pri dávkach do 375 mg/deň. Účinnosť venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním ako liečby epizód veľkej depresie bola stanovená v dvoch placebom kontrolovaných, krátkodobých štúdiách s trvaním 8 a 12 týždňov, ktoré zahŕňali dávky v rozpätí 75 až 225 mg/deň.

V jednej dlhodobej štúdii sa sledoval vznik recidívy počas obdobia do 26 týždňov na ambulantných dospelých pacientoch, ktorí odpovedali na 8-týždňovú otvorenú štúdiu s venlafaxínom s predĺženým uvoľňovaním (75, 150, alebo 225 mg), ktorí boli randomizovane rozdelení na pokračovanie s tými istými dávkami venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním alebo placebom.

V druhej dlhodobej štúdii účinnosť venlafaxínu pri prevencii rekurentných depresívnych epizód počas obdobia 12 mesiacov bola hodnotená v placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdii dospelých ambulantných pacientov s opakujúcimi sa epizódami veľkej depresie, ktorí odpovedali na venlafaxín s okamžitým uvoľňovaním (100 až 200 mg/deň, v režime dvoch dávok denne) pri poslednej epizóde depresie.

Generalizovaná úzkostná porucha

Účinnosť kapsúl venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním ako liečby generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD) bola stanovená v dvoch 8-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách s pevne stanovenou dávkou (75 až 225 mg/deň), v jednej 6-mesačnej, placebom kontrolovanej štúdii s pevne stanovenou dávkou (75 až 225 mg/deň) a jednej 6-mesačnej, placebom kontrolovanej štúdii s flexibilnou dávkou (37,5, 75 a 150 mg/deň) u dospelých ambulantných pacientov.

Aj keď existoval taktiež dôkaz o nadradenosti dávky 37,5 mg/deň nad placebom, táto dávka nebola tak konzistentne účinná ako vyššie dávky.

Sociálna anxiózná porucha

Účinnosť kapsúl venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním ako liečby sociálnej anxiózne poruchy (SAD) bola stanovená v štyroch dvojito zaslepených, paralelne-skupinových, 12-týždňových,

multicentrických, placebom kontrolovaných štúdiách s flexibilnou dávkou a v jednej dvojito zaslepenej, paralelne skupinovej, 6-mesačnej, placebom kontrolovanej, s pevne stanovenou/flexibilnou dávkou u dospelých ambulantných pacientov. Pacienti dostávali dávku v rozpätí od 75 do 225 mg/deň. V 6-mesačnej štúdií sa neukázala žiadna väčšia účinnosť u skupiny, ktorá užívala dávku od 150 do 225 mg/deň v porovnaní so skupinou, ktorá užívala 75 mg/deň.

Panická porucha

Účinnosť kapsúl venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním ako liečby panickej poruchy bola stanovená v dvoch dvojito zaslepených, 12-týždňových, multicentrických, placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých ambulantných pacientov s panickou poruchou, s alebo bez agorafóbie. Začiatková dávka v štúdiách s panickou poruchou bola 37,5 mg/deň počas 7 dní. Pacienti potom dostali pevne stanovenú dávku 75 alebo 150 mg/deň v jednej štúdií a 75 alebo 225 mg/deň v druhej štúdií.

Účinnosť bola tiež stanovená v jednej dlhotrvajúcej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, paralelnej štúdií bezpečnosti dlhodobého používania, účinnosti, bezpečnosti a prevencie relapsu u dospelých pacientov, ktorí odpovedali na otvorenú liečbu. Pacienti pokračovali v používaní rovnakej dávky venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním, ktorú užívali na konci otvorenej fázy štúdie (75, 150 alebo 225 mg).

Elektrofyziológia srdca

V dôkladnej štúdií QTc u zdravých osôb venlafaxín nepredĺžil QT interval v žiadnom klinicky významnom rozsahu pri supra-terapeutickej dávke 450 mg/deň (podávanej ako 225 mg dvakrát denne). Po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady predĺženia QTc/TdP a komorovej arytmie, najmä pri predávkovaní alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi pre predĺženie QTc/TdP (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Venlafaxín je veľmi rýchlo metabolizovaný primárne na aktívny metabolit O-desmetylvenlafaxín (ODV). Priemerné \pm SD biologické polčasy venlafaxínu a ODV v plazme sú 5 ± 2 hodiny a 11 ± 2 hodiny. Rovnovážne hladiny venlafaxínu a ODV sa dosahujú počas 3 dní pri perorálnej viacnásobne dávkovanej liečbe. Venlafaxín a ODV vykazujú lineárnu kinetiku v dávkach medzi 75 mg až 450 mg za deň.

Absorpcia

Najmenej 92 % venlafaxínu je absorbovaných po jednorazovom perorálnom užití tablety s okamžitým uvoľňovaním venlafaxínu. Absolútna biologická dostupnosť je 40 – 45 % vzhľadom na nesystémový metabolizmus. Po podaní venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním, sa maximálne plazmatické koncentrácie dosahujú za 2 hodiny pre venlafaxín a 3 hodiny pre ODV. Po podaní venlafaxínu s kapsulami s predĺženým uvoľňovaním sa maximálne plazmatické koncentrácie dosahujú za 5,5 hodiny pre venlafaxín a 9 hodín pre ODV. Pri podaní rovnakých denných dávok venlafaxínu či už s rýchlym alebo predĺženým uvoľňovaním, kapsula s predĺženým uvoľňovaním sa pomalšie vstrebáva, ale vstrebáva sa rovnaké množstvo ako pri tablete s okamžitým uvoľňovaním. Jedlo neovplyvňuje biodostupnosť venlafaxínu a ODV

Distribúcia

Venlafaxín a ODV sa viažu na ľudské plazmatické proteíny iba v minimálnej miere, (27 % venlafaxín, 30 % ODV). Distribučný objem pre venlafaxín pri stabilných koncentráciách je $4,4\pm 1,9$ l/kg po intravenóznom podaní.

Biotransformácia

Venlafaxín je metabolizovaný v pečeni. *In vitro* a *in vivo* štúdie naznačujú, že venlafaxín je biotransformovaný na aktívny metabolit – ODV pomocou CYP2D6. *In vitro* a *in vivo* štúdie ukazujú, že venlafaxín je tiež metabolizovaný na minoritný, menej aktívny metabolit N-desmetylvenlafaxín pomocou CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* štúdie ukazujú, že venlafaxín je slabý inhibitor CYP2D6. Venlafaxín neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, alebo CYP3A4.

Eliminácia

Venlafaxín a jeho metabolity sú primárne vylučované obličkami. Približne 87 % dávky venlafaxínu sa objaví v moči za 48 hodín buď ako nezmenený venlafaxín (5 %), nekonjugovaný ODV (29 %), konjugovaný ODV (26 %), alebo ako iný minoritný inaktívny metabolit (27 %). Priemerné ± SD rovnovážne klírensy plazmatického venlafaxínu a ODV sú 1,3±0,6 l/h/kg a 0,4±0,2 l/h/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

Vek a pohlavie jedinca neovplyvňujú významne farmakokinetiku venlafaxínu a ODV.

CYP2D6 rýchli/pomalí metabolizéri

Plazmatické koncentrácie venlafaxínu sú vyššie u CYP2D6 slabých metabolizérov ako u extenzívnych metabolizérov. Pretože celková expozícia (AUC) venlafaxínu a ODV je podobná u slabých aj extenzívnych metabolizérov, nie je potrebné odlišovať dávkovacie schémy venlafaxínu pre tieto dve skupiny.

Porucha funkcie pečene

U osôb s Child-Pugh a (s miernou poruchou funkcie pečene) a Child-Pugh B (so stredne závažnou poruchou funkciou pečene) boli polčasy venlafaxínu a ODV predĺžené v porovnaní so zdravými osobami. Klírens perorálne podaného venlafaxínu a klírens ODV bol znížený. Bol zaznamenaný vysoký stupeň interindividuálnej variability. Dostupné sú len limitované údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U dialyzovaných pacientov bol eliminačný polčas venlafaxínu predĺžený približne do 180 % a klírens redukovaný približne na 57 % v porovnaní so zdravými osobami, pričom eliminačný polčas ODV bol predĺžený približne do 142 % a klírens redukovaný približne na 56 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie s venlafaxínom na potkanoch a myšiach nepreukázali karcinogénny účinok. Venlafaxín nebol mutagénny v širokom spektre *in vitro* a *in vivo* testov.

Štúdie na zvieratách zaoberajúce sa reprodukčnou toxicitou zistili u potkanov nižšiu pôrodnú hmotnosť mláďat, vyšší výskyt mŕtvonarodených a zvýšenú mieru úmrtí počas prvých 5 dní laktácie. Príčina týchto úmrtí nie je známa. Tieto účinky sa objavili pri dávke 30 mg/kg/deň, 4-násobku dennej dávky pre človeka 375 mg venlafaxínu (v mg/kg). Dávka so žiadnym účinkom na úmrtnosť krysičích mláďat bola 1,3-násobkom ľudskej dávky. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Znížená fertilita bola pozorovaná v štúdiu, v ktorej samce aj samice potkanov boli vystavené ODV.

Táto dávka bola asi 1 až 2 násobne vyššia ako dávka po podaní 375 mg venlafaxínu ľuďom.

Relevancia tohto zistenia pre ľudí ostáva nejasná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Elify XR 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Obsah kapsuly

- cukor, zrnený (obsahuje sacharózu)
- etylcelulóza (E462)
- hyprolóza
- hypromelóza (E464)
- mastenec (E553b)
- dibutyl-sebakát

- kyselina olejová
- koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly

- želatína
- laurylsíran sodný

Farbivá:

- žltá FCF (E110)
- chinolínová žltá (E104)
- oxid titaničitý (E171)

Elify XR 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Obsah kapsuly

- cukor, zrnený (obsahuje sacharózu)
- etylcelulóza (E462)
- hyprolóza
- hypromelóza (E464)
- mastenec (E553b)
- dibutyl-sebakát
- kyselina olejová
- koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly

- želatína
- laurylsíran sodný

Farbivá:

- žltá FCF (E110)
- chinolínová žltá (E104)
- patentná modrá V (E131)
- oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20, 28, 30, 50, 98 a 100 kapsúl v blistrovom balení (PVC/Al).

50 a 100 kapsúl v HDPE fľaši s HDPE skrutkovacím uzáverom a vrecko so silikagélom (vysúšadlo).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Elify XR 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: 30/0069/07-S
Elify XR 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: 30/0070/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. marca 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. januára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024