Sp. zn. sukls84465/2024, sukls84467/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Venlafaxin Viatris 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Venlafaxin Viatris 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Venlafaxin Viatris 75 mg:
Jedna tobolka obsahuje 84,86 mg venlafaxin-hydrochloridu, což odpovídá 75 mg venlafaxinu.

Venlafaxin Viatris 150 mg:
Jedna tobolka obsahuje 169,71 venlafaxin-hydrochloridu, což odpovídá 150 mg venlafaxinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním.

Venlafaxin Viatris 75 mg:
Matné, tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním tělové barvy, velikosti 0 s označením „VEN“ na víčku tobolky a „75“ na těle tobolky.

Venlafaxin Viatris 150 mg:
Matné, rudé tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, velikosti 00 s označením „VEN“ na víčku tobolky a „150“ na těle tobolky.

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 by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla 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 iniciální 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, by zvýšení dávky mělo být provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

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

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

Avšak u jednotlivých pacientů nereagujících na iniciální 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 by zvýšení dávky mělo být provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka.

Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by

měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Panická porucha
Doporučená dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 37,5 mg/den, užívaná po 7 dnů. Dávka by pak měla 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 by zvýšení dávky mělo být provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávek.

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

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

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 body 4.4 a 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 mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné dávku snížit o 50%. Vzhledem k interindividuální variabilitě clearance může být třeba dávkování upravit individuálně.

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Třebaže u pacientů 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 pozorované při ukončení podávání venlafaxinu
Přípravek se nemá rychle vysazovat. Při ukončení léčby venlafaxinem by měly být dávky postupně snižovány po dobu minimálně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Nicméně čas potřebný k postupnému snižování dávky a míra snížení dávky může záviset na dávce, délce léčby a individuální odpovědi pacienta. U některých pacientů může být zapotřebí přípravek vysazovat velmi pomalu v průběhu měsíců i déle. Při výskytu nepřijatelných

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.

Tobolky venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním obsahují sféroidy, které pomalu uvolňují léčivou látku do trávicího traktu. Nerozpustná část těchto sféroidů je eliminována a lze ji najít ve stolici.

4.3 Kontraindikace

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

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

Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby ireverzibilním IMAO (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Předávkování

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

pečlivě sledováni, dokud se takové zlepšení neprojeví. Podle obecných klinických zkušeností se riziko sebevraždy může v raných stádiích uzdravení zvýšit.

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

Je známo, že u pacientů s anamnézou příhod souvisejících se sebevraždou nebo u pacientů se signifikantním stupněm sebevražedných představ před zahájením léčení je vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a tito pacienti by měli být v průběhu léčení pečlivě sledováni. Souhrnná analýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivními léčivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala, že antidepresiva zvyšují riziko sebevražedného 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
Venlafaxin by se neměl podávat dětem a dospívajících ve věku do 18 let. V klinických studiích s antidepresivy u dětí a dospívajících bylo sebevražedné chování (sebevražedné pokusy a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a zlost) častěji pozorováno ve skupině pacientů léčených antidepresivy než ve skupině, která dostávala placebo. Pokud je přesto na základě klinické potřeby léčba indikována, měl by být pacient pečlivě sledován, zda se u něj neobjevují příznaky sebevražedného chování. Navíc u dětí a dospívajících chybí dlouhodobé údaje o bezpečnosti týkající se růstu, dospívání a kognitivního a behaviorálního vývoje.

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

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny mentálního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), vegetativní labilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární změny (např. hyperreflexie, nekoordinace) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nevolnost, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom se ve své nejzávažnější formě může podobat neuroleptickému malignímu syndromu (NMS), který zahrnuje hypertermii, svalovou ztuhlost, autonomní nestabilitu s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změnami duševního stavu.

Pokud je současná léčba venlafaxinem a dalšími látkami, které mohou mít vliv na serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmiterové systémy klinicky nezbytná, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména při zahájení léčby a zvyšování dávek.

Souběžné podávání venlafaxinu s prekurzory serotoninu (jako jsou potravní doplňky s obsahem tryptofanu) se nedoporučuje.

Glaukom úzkého úhlu
Při podávání venlafaxinu byla pozorována mydriáza. Doporučuje se pečlivě monitorovat pacienty se zvýšeným nitroočním tlakem a pacienty s rizikem glaukomu úzkého úhlu (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 by měli být pečlivě vyšetřeni na vysoký krevní tlak, a preexistující hypertenze by měla být upravena před zahájením podávání venlafaxinu. Pacientům má být pravidelně měřen krevní tlak, po zahájení léčby a po každém zvýšení dávky. Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých by zvýšení krevního tlaku mohlo zhoršit jejich současný zdravotní stav, např. u pacientů s poruchou srdeční funkce.

Srdeční frekvence
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.

Kardiovaskulární choroba a riziko arytmie
Venlafaxin nebyl hodnocen u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu ani s nestabilní srdeční chorobou. Proto je při jeho použití u takových pacientů třeba opatrnosti.

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

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

Hyponatremie
Při podávání venlafaxinu se mohou vyskytnout případy hyponatremie 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 podáváním SSRI a SNRI zahrnovaly řadu projevů od ekchymóz, hematomů, epistaxe a petechií až po gastrointestinální a jiná život ohrožující krvácení. Riziko krvácení může být u pacientů užívajících venlafaxin 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.

Současné podávání s látkami snižujícími tělesnou hmotnost

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

Mánie/hypománie

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

Agresivita

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

Podobně jako ostatní antidepresiva měl by být venlafaxin používán opatrně u pacientů s agresivitou v anamnéze.

Sexuální dysfunkce

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

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 parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, 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 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.

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

Diabetes
U pacientů s diabetem může léčba SSRI nebo venlafaxinem ovlivnit kontrolu glykémie. Může být nutné upravit dávkování inzulinu a/nebo perorálních antidiabetik.

Interakce s laboratorními testy na přítomnost drog
U pacientů užívajících venlafaxin byly hlášeny falešně pozitivní imunologické screeningové testy moči na přítomnost fencyklidinu (PCP) a amfetaminu. Dochází k tomu kvůli nedostatečné specifičnosti screeningového testu. Falešně pozitivní výsledky testu lze očekávat i několik dní po ukončení léčby venlafaxinem. Potvrzující testy, například plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie, pomohou rozlišit venlafaxin od PCP a amfetaminu.

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminooxidázy (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 inhibitor MAO-A (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 kratší ukončovací perioda 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, nevolnost, zvracení, náhlé zrudnutí/návaly horka, závratě, hypertermii s příznaky podobnými neuroleptickému malignímu syndromu, křeče a úmrtí.

Serotoninový syndrom
Podobně jako u jiných serotonergních látek, se může v průběhu léčby venlafaxinem vyskytnout potencionálně život ohrožující stav - serotoninový syndrom, zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmiterový systém (včetně triptanů, SSRI, SNRI, amfetaminů, lithia, sibutraminu, třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*], fentanylu a jeho analogů, tramadolu, dextromethorfanu, tapentadolu, pethidinu, methadonu a pentazocinu), s léčivými přípravky zhoršujícími metabolismus serotoninu (jako jsou inhibitory MAO, 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 je souběžná léčba venlafaxinem a SSRI, SNRI, nebo agonisty serotoninového receptoru (triptany) klinicky odůvodněná, 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.

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

Přípravky 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, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin) a venlafaxinu může zvýšit hladiny venlafaxinu a O-desmethylvenlafaxinu. Proto je třeba opatrnosti, pokud pacientova léčba obsahuje inhibitor CYP3A4 souběžně s venlafaxinem.

Účinek venlafaxinu na jiné léčivé přípravky

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

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

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

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

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

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

Indinavir
Farmakokinetická studie s indinavirem prokázala snížení AUC indinaviru o 28 % a snížení Cmax indinaviru o 36 %. Indinavir neovlivnil farmakokinetiku venlafaxinu a O-desmethylvenlafaxinu. Klinický význam této interakce není znám.

Léky metabolizované izoenzymy cytochromu P450
In vivo studie naznačují, že venlafaxin je relativně slabým inhibitorem CYP2D6.
Venlafaxin ve studiích *in vivo* neinhhiboval CYP3A4 (alprazolam a karbamazepin), CYP1A2 (kofein) ani CYP2C9 (tolbutamid) nebo CYP2C19 (diazepam).

Perorální antikoncepce
Při postmarketingovém sledování byla u pacientek užívajících perorální antikoncepci během léčby venlafaxinem zaznamenána neplánovaná těhotenství. Neexistují žádné jasné důkazy o tom, že tato těhotenství byla výsledkem interakce léků s venlafaxinem. Nebyla provedena žádná studie interakcí s hormonální antikoncepcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou dostatečné údaje o podávání venlafaxinu těhotným ženám.

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

Podobně jako u jiných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI/SNRI) mohou se u novorozenců vyskytnout příznaky z 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.

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

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 mechanizmu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) venlafaxinu riziko vzniku PPHN vyloučit.

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

Kojení
Venlafaxin a jeho účinný metabolit O-desmethylvenlafaxin se vylučují do mateřského mléka. Po uvedení na trh byly hlášeny případy kojenců, kteří plakali, projevovali podrážděnost a abnormální spánkové vzorce. Příznaky odpovídající projevům z vysazení venlafaxinu byly hlášeny také po ukončení kojení. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojených dětí. Proto je třeba rozhodnout, zda pokračovat /ukončit užívání venlafaxinu, přičemž se bere v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie venlafaxinem pro matku.

Fertilita
Ve studii, v níž byli samci a samice 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 nočních potů).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

Třída orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému				Agranulocytóza*, aplastická anémie*, neutropenie*, pancytopenie*	trombocytopenie*	

Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce*		
Endokrinní poruchy				Syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu*	Zvýšená hladina prolaktinu v krvi*	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu		Hyponatrémie*		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Stav zmatenosti*, depersonalizace*, anorgasmie, snížení libida, nervozita, abnormální sny, agitovanost*	Mánie, halucinace, derealizace, abnormální orgasmus, apatie, hypománie, bruxismus*	Delirium*		Sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování[a], agrese[b]
Poruchy nervového systému	Závratě, bolest hlavy*[c], sedace	Akatizie*, dysgeusie, parestezie, třes	Synkopa, myoklonus, poruchy koordinace*, poruchy rovnováhy*, dyskineze*	Křeče, neuroleptický maligní syndrom (NMS) *, serotoninový syndrom*, dystonie*	Tardivní dyskineze*	
Poruchy oka		Porucha akomodace včetně rozmazaného vidění, mydriáza, porucha vidění		Glaukom s uzavřeným úhlem*		
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus*				Vertigo
Srdeční poruchy		Palpitace*, tachykardie		Ventrikulární fibrilace, ventrikulární tachykardie*, Torsade de pointes*, prodloužení QT intervalu na EKG*		Stresová kardiomyopatie (Tako-tsubo kardiomyopatie)*
Cévní poruchy		Hypertenze, návaly horka	Ortostatická hypotenze, hypotenze*			
Respirační, hrudní a mediastinální		Dyspnoe*, zívání		Intersticiální plicní onemocnění*,		

poruchy				plicní eozinofilie*		
Gastro-intestinální poruchy	Nauzea, sucho v ústech, zácpa	Zvracení, průjem*	Gastrointestinální krvácení*	Pankreatitida*		
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky jaterních testů*	Hepatitida*		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza* (včetně nočních potů)*	Vyrážka, pruritus*	Angioedém*, fotosenzitivní reakce, ekchymóza, alopecie*, kopřivka*	Steven-Johnsonův syndrom*, erythema multiforme*, toxická epidermální nekrolýza*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Hypertonie*		Rabdomyolýza*		
Poruchy ledvin a močových cest		Opožděný začátek močení, retence moči, polakisurie*	Inkontinence moči*			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie*, metroragie*, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce				Poporodní krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava, zimnice*			Krvácení ze sliznic*	
Vyšetření		Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti			Prodloužení doby krvácení*	

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

[a] V průběhu léčby venlafaxinem nebo brzy po ukončení léčby byly zjištěny případy suicidálních představ a chování (viz bod 4.4).

[b] Viz bod 4.4.

[c] V souhrnných klinických studiích byla incidence bolesti hlavy ve skupině léčené venlafaxinem a ve skupině léčené placebem podobná.

Přerušení léčby

Ukončení podávání venlafaxinu (zvláště bylo-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, vertigo, bolest hlavy, příznaky chřipky, poruchy vidění a hypertenze. Obecně jsou tyto příhody většinou

mírného až středního stupně a spontánně odeznějí, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo dlouhodobější. Doporučuje se proto, pokud už podávání venlafaxinu není nutné, postupně snižovat jeho dávku a pomalu jej vysadil. 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 – suicidiálních myšlenek. Byl také zvýšený počet hlášení hostility a, zvláště u depresivní poruchy, sebepoškození.

U pediatrických pacientů byly pozorovány následující nežádoucí účinky: bolest břicha, agitovanost, dyspepsie, ekchymóza, epistaxe a myalgie.

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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, raménkový blok, prodloužení komplexu QRS [viz bod 5.1]), ventrikulární tachykardie, bradykardie, hypotenze, hypoglykemie, vertigo a úmrtí. 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: 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 norepinefrinu. Venlafaxin také slabě inhibuje vychytávání dopaminu.

Farmakodynamické účinky
Venlafaxin a jeho aktivní metabolit po akutním podání (jednotlivá dávka) i po chronickém podávání redukují ß-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 monoaminooxidázu (MAO).

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

Klinická účinnost

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 rozdělené do dvou denních dávek).

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. Úvodní dávka ve studiích s panickou poruchou byla 37,5 mg/den po dobu 7 dnů. Potom pacienti dostávali fixní dávky 75 nebo 150 mg/den v jedné studii a 75 nebo 225 mg/den ve druhé studii.

Účinnost byla také stanovena v jedné dlouhodobé dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelní skupinou, sledující dlouhodobou bezpečnost, účinnost a prevenci 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).

Elektrofyziologie srdce
Ve specializované detailní studii QTc intervalu prováděné u zdravých dobrovolníků se supraterapeutickými 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 z plazmy ±SD 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.

Po jednotlivé perorální dávce je nejméně 92 % venlafaxinu s rychlým uvolňováním absorbováno. Vzhledem k metabolismu venlafaxinu v předsystémové 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 O-desmethylvenlafaxinu (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±1,6 l/kg.

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

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

Linearita/nelinearita
V rozmezí dávek od 75 do 450 mg/den má venlafaxin a ODV lineární kinetiku.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Rychlí/ pomalí metabolizátoři CYP2D6
Pomalí metabolizátoři CYP2D6 mají vyšší plazmatické koncentrace venlafaxinu než rychlí 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 (mírná porucha funkce jater) a Child-Pugh B (středně závažná porucha funkce jater) měli prodloužený poločas vylučování venlafaxinu a ODV v porovnání se zdravými osobami. Po perorálním podání byla clearance venlafaxinu a ODV snížena. Byl pozorován vysoký stupeň individuální variability. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater 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 myších a potkanech 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 4x převyšují (v mg/kg) denní dávku pro člověka 375 mg. Dávka, při které se tento účinek neprojevil, odpovídala 1,3násobku dávky pro člověka. Potenciální riziko pro člověka není známo.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:
Hypromelóza
Methakrylátový kopolymer
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah:
Methakrylátový kopolymer

(pouze Venlafaxin Viatris 75 mg)
Tobolka:
Oxid titaničitý (E171)
Želatina
Červený oxid železitý (E172)

(pouze Venlafaxin Viatris 150 mg)

Tobolka:
Oxid titaničitý (E171)
Sodná sůl erythrosinu (E127)
Indigokarmín (E132)
Želatina

Potisk
Šelak
Černý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr v baleních po 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 30x1, 50, 56, 70, 90, 100, 500, 1000 tobolkách a vícečetné balení obsahující 90 tobolek (3 balení po 30) nebo 100 tobolek (2 balení po 50).

HDPE lahvička o objemu 60 ml, 100 ml, 400 ml nebo 600 ml obsahující 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100 nebo 250 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 30. 9. 2024
Mylan Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 10. 2024
Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Venlafaxin Viatris 75 mg: 30/430/08-C
Venlafaxin Viatris 150 mg: 30/431/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 11. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 4. 2024