SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alventa 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Alventa 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Alventa 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Alventa 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 37,5 mg venlafaxínu vo forme venlafaxínium-chloridu.

Alventa 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 75 mg venlafaxínu vo forme venlafaxínium-chloridu.

Alventa 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg venlafaxínu vo forme venlafaxínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: sacharóza.
Jedna 37,5 mg tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 32,5 mg sacharózy.
Jedna 75 mg tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 65 mg sacharózy.
Jedna 150 mg tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 130 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Alventa 37,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Hnedastoružové a biele (telo: biele, viečko: hnedastoružové) kapsuly naplnené bielymi až takmer bielymi peletami.

Alventa 75 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Svetloružové kapsuly naplnené bielymi až takmer bielymi peletami.

Alventa 150 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Oranžovohnedé kapsuly naplnené bielymi až takmer bielymi peletami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód veľkej depresie.
Na prevenciu znovuobjavenia sa epizód veľkej depresie.
Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy.
Liečba sociálnej anxióznej poruchy.
Liečba panickej poruchy s alebo bez agorafóbie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epizódy veľkej depresie

Odporúčaná začiatočná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na začiatočnú dávku 75 mg denne, sa môže dávka zvýšiť až na maximálne 375 mg denne. Zvýšenie dávky sa môže robiť v 2 a viactýždňových intervaloch. Ak je to klinicky opodstatnené vzhľadom na závažnosť príznakov, dávky sa môžu zvyšovať častejšie, avšak nie menej ako po 4 dňoch.

Kvôli riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s dávkou, sa má dávka zvyšovať až po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Má sa udržiavať najnižšia účinná dávka.

Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, zvyčajne niekoľko mesiacov a viac. Liečba sa má pravidelne, na individuálnej báze, prehodnocovať. Dlhodobejšia liečba je tiež vhodná na prevenciu návratu epizód veľkej depresie. Vo väčšine prípadov sa na prevenciu opätovného výskytu epizódy veľkej depresie odporúča rovnaká dávka ako je dávka účinná pri aktuálnej epizóde.

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

Generalizovaná úzkostná porucha

Odporúča sa začiatočná dávka 75 mg venlafaxínu s predĺženým účinkom jedenkrát denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na začiatočnú dávku 75 mg denne, sa môže dávka zvýšiť až na maximálne 225 mg denne. Zvýšenie dávky sa môže robiť v 2 a viactýždňových intervaloch.

Kvôli riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s dávkou, by sa mala dávka zvyšovať až po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Má sa udržiavať najnižšia účinná dávka.

Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, zvyčajne niekoľko mesiacov alebo viac. Liečba má byť pravidelne, individuálne prehodnocovaná.

Sociálna anxiózna porucha

Odporúčaná začiatočná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 75 mg jedenkrát denne. Nie je žiaden dôkaz, že vyššie dávky lieku poskytujú lepší účinok.

Avšak, u pacientov neodpovedajúcich na začiatočnú dávku 75 mg denne sa môže zvážiť zvýšenie maximálnej dávky na 225 mg denne. Zvýšenie dávky sa má uskutočniť v 2 a viactýždňových intervaloch.

Kvôli riziku nárastu nežiaducich účinkov v závislosti na dávke, sa má dávka zvyšovať až po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Má sa udržiavať najnižšia účinná dávka.

Pacienti majú byť liečení dostatočne dlhý čas, obyčajne niekoľko mesiacov alebo dlhšie. Liečba má byť pravidelne, individuálne prehodnocovaná.

Panická porucha

Odporúčaná dávka venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním je 37,5 mg jedenkrát denne počas 7 dní. Následne sa má dávka zvýšiť na 75 mg denne. Pacientom, ktorí neodpovedajú na liečbu môže byť dávka zvýšená na maximálne 225 mg denne. Zvýšenie dávky má prebiehať v 2 a viactýždňových intervaloch.

Kvôli riziku nežiaducich účinkov v závislosti na dávke, sa dávka má zvyšovať až po klinickom zhodnotení (pozri časť 4.4). Má sa podávať najnižšia účinná dávka.

Pacienti sa majú liečiť dostatočne dlhý čas, obyčajne niekoľko mesiacov a viac. Liečba má byť pravidelne, individuálne prehodnocovaná.

Starší pacienti

Špecifické úpravy dávky venlafaxínu na základe samotného veku pacienta sa nepovažujú za nevyhnutné.

Avšak, pri liečbe starších pacientov je potrebná opatrnosť (napr. kvôli možnej poruche funkcie obličiek, potenciálu pre zmeny v neurotransmiterovej 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

Neodporúča sa používať venlafaxín u detí a dospievajúcich.

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

Účinnosť a bezpečnosť venlafaxínu na iné indikácie pre deti 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. Dávka má byť stanovená na individuálnej báze, kvôli individuálnej variabilite v klírense u týchto pacientov.

Existujú limitované údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Odporúča sa opatrnosť a zváženie zníženia dávky o viac ako 50 %. Potenciálny benefit má byť porovnaný s rizikom v liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s glomerulárnou filtráciou 30 – 70 ml/min nie je zmena dávkovania nevyhnutná, ale u týchto pacientov je odporučená opatrnosť. U pacientov, ktorí vyžadujú hemodialýzu a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (miera glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min), sa má dávka znížiť o 50 %. Kvôli interindividuálnej variabilite v klírense u týchto pacientov môže byť potrebná individuálna úprava dávky.

Abstinenčný syndróm po ukončení liečby venlafaxínom

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu. Ak sa ukončuje liečba venlafaxínom, dávka má byť postupne redukovaná počas obdobia najmenej jedného alebo dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko abstinenčného syndrómu (pozri časti 4.4 a 4.8). Čas potrebný na postupné znižovanie dávky však môže závisieť od dávky, dĺžky liečby a individuálnych potrieb pacienta. U niektorých pacientov bude pravdepodobne potrebné liečbu ukončiť veľmi pomaly v priebehu mesiacov alebo dlhšieho obdobia. Ak sa objavia neprijateľné symptómy po znížení dávky alebo po prerušení liečby, potom sa má zvážiť pokračovanie v predošlej predpísanej dávke. Následne lekár môže pokračovať v znižovaní dávky, ale dávka má byť redukovaná postupne.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Odporúča sa, aby sa kapsuly venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním užili spolu s jedlom, každý deň približne v rovnakom čase. Kapsuly sa musia prehltnúť celé s tekutinou, nemajú sa deliť, drviť, hrýzť ani rozpúšťať.

Pacienti liečení tabletami venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním môžu prejsť na kapsuly venlafaxínu 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. Môže byť potrebná individuálna úprava dávky.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežná liečba inhibítormi monaminooxidázy (IMAO) je kontraindikovaná kvôli riziku sérotonínového syndrómu s príznakmi ako agitácia, tras a hypertermia. Venlafaxín sa nemá užívať najmenej 14 dní po ukončení liečby ireverzibilnými IMAO.

Liečba venlafaxínom musí byť najmenej na 7 dní prerušená, kým sa začne liečba ireverzibilnými 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 sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých sa venfalaxín predpisuje, môžu byť rovnako spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa majú dodržiavať aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov s psychiatrickými poruchami preukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovať výskyt klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Pediatrická populácia

Alventa sa nemá používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Samovražedné správanie (pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a hnev) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami, než u tých, ktorí boli liečení placebom. Ak sa na základe objektívnej potreby o liečbe predsa len rozhodne, pacient musí byť starostlivo sledovaný kvôli možnému výskytu samovražedných symptómov. Taktiež chýbajú dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Sérotonínový syndróm

Podobne ako u ostatných sérotonínergických látok sa pri liečbe venlafaxínom môže vyskytnúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, najmä 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*), opioidov (napr. buprenorfínu, fentanylu a jeho analógov, tramadolu, dextrometorfánu, tapentadolu, petidínu, metadónu a pentazocínu)), s liekmi, ktoré zhoršujú sérotonínový metabolizmus (ako sú inhibítory MAO, napr. metylénová modrá), s prekurzormi sérotonínu (ako sú výživové doplnky s obsahom tryptofánu) alebo s antipsychotikami, či inými antagonistami dopamínu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma) autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, kolísavý krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne zmeny (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka). Sérotonínový syndróm vo svojej najzávažnejšej forme môže pripomínať NMS, ktorý zahŕňa hypertermiu, svalovú rigiditu, vegetatívnu labilitu s možným rýchlym kolísaním životných funkcií a zmeny mentálneho stavu.

Ak je súbežná liečba venlafaxínom a ďalšími liekmi, ktoré môžu ovplyvniť sérotonínergické a/alebo dopamínergické neurotransmiterové systémy, klinicky oprávnená, pacienti by mali byť v priebehu liečby starostlivo sledovaní, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Súbežné užívanie venlafaxínu s prekurzormi sérotonínu (akú sú doplnky s obsahom tryptofánu) sa neodporúča.

Glaukóm s úzkym uhlom

V súvislosti s venlafaxínom sa môže objaviť mydriáza. Pacienti so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacienti s rizikom glaukómu s úzkym uhlom (glaukómu s uzavretým uhlom) by mali byť starostlivo sledovaní.

Krvný tlak

Pri užívaní venlafaxínu sa môže často, v závislosti od dávky, prejaviť zvýšenie krvného tlaku. V niektorých prípadoch sa pri sledovaní po uvedení na trh pozorovalo závažné zvýšenie krvného tlaku vyžadujúce okamžitú liečbu. U všetkých pacientov preto treba sledovať či sa u nich nevyskytne hypertenzia a už existujúcu hypertenziu treba regulovať ešte pred začiatkom liečby. Krvný tlak treba pravidelne sledovať po začatí liečby a pri zvýšení dávky. Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by základné ochorenie mohol zhoršiť zvýšený krvný tlak, napríklad u pacientov s poruchou srdcovej funkcie.

Srdcová frekvencia

Môže sa vyskytnúť zvýšená srdcová frekvencia, najmä pri podávaní vyšších dávok. Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by zvýšená srdcová frekvencia mohla zhoršiť základné ochorenie.

Ochorenia srdca a riziko arytmie

Podávanie venlafaxínu sa nehodnotilo u pacientov, ktorí v nedávnej dobe prekonali infarkt myokardu alebo majú nestabilné srdcové ochorenie. Preto sa má u týchto pacientov liek používať s opatrnosťou.

Počas sledovania po uvedení na trh, boli hlásené prípady predĺženia QTc, *torsade de pointes* (TdP), ventrikulárnej tachykardie a fatálne prípady srdcovej arytmie v súvislosti s užívaním venlafaxínu, obzvlášť pri predávkovaní alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi ako predĺženie QTc/TdP. Skôr ako bude venlafaxín predpísaný pacientom s vysokým rizikom srdcovej arytmie alebo predĺženia QTc je potrebné dôkladne zhodnotiť pomer rizika a prínosu liečby.

Kŕče

Pri liečbe venlafaxínom sa môžu vyskytnúť kŕče. Podobne, ako pri iných antidepresívach, sa má venlafaxín u pacientov s anamnézou kŕčov zavádzať opatrne a pod starostlivým lekárskym dohľadom. Liečba sa má prerušiť u každého pacienta, u ktorého sa vyskytne epileptický záchvat.

Hyponatriémia

Pri liečbe venlafaxínom sa môžu vyskytnúť prípady hyponatriémie a/alebo syndrómu nedostatočnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Tieto príznaky boli najčastejšie zaznamenané u pacientov s depléciou objemu alebo u dehydratovaných pacientov. Zvýšené riziko výskytu týchto prípadov možno predpokladať u starších pacientov, pacientov užívajúcich diuretiká a u pacientov s depléciou objemu rôzneho pôvodu.

Abnormálne krvácanie

Lieky, ktoré inhibujú vychytávanie sérotonínu, môžu spôsobiť zníženie funkcie krvných doštičiek. Príhody krvácania spojené s užitím SSRI a SNRI zahŕňali stavy od ekchymóz, hematómov, epistaxie a petechie až po gastrointestinálne a život ohrozujúce krvácanie. U pacientov užívajúcich venlafaxín môže byť zvýšené riziko krvácania. Podobne ako iné inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, venlafaxín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s predispozíciou krvácania, vrátane pacientov užívajúcich antikoagulanciá a inhibítory krvných doštičiek.
SSRI/SNRI môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8).

Sérový cholesterol

Klinicky významné zvýšenie sérového cholesterolu sa zaznamenalo u 5,3 % pacientov liečených venlafaxínom a u 0,0 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo počas najmenej 3 mesiacov v placebom kontrolovanej klinickej štúdii. Pri dlhodobej liečbe treba zvážiť kontrolovanie sérových hladín cholesterolu.

Súbežné podávanie s liekmi znižujúcimi telesnú hmotnosť

Bezpečnosť a účinnosť liečby venlafaxínom v kombinácii s liekmi na redukciu telesnej hmotnosti, vrátane fentermínu, neboli stanovené. Súbežné podávanie venlafaxínu a liekov na zníženie telesnej hmotnosti sa neodporúča. Venlafaxín nie je indikovaný na redukciu telesnej hmotnosti samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi.

Mánia/hypománia

Mánia/hypománia sa môžu vyskytnúť u malej skupiny pacientov trpiacich poruchami nálad, ktorí užívajú antidepresíva, vrátane venlafaxínu. Podobne, ako u iných antidepresív, venlafaxín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s bipolárnou poruchou v anamnéze alebo v rodinnej anamnéze.

Agresia

U malej skupiny pacientov, ktorí užívajú antidepresíva, vrátane venlafaxínu, sa môže vyskytnúť agresia. Tento výskyt sa zaznamenal na začiatku liečby, pri zmenách dávkovania a pri skončení liečby.

Podobne, ako u iných antidepresív, venlafaxín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s agresiou v anamnéze.

Ukončenie liečby

Je známe, že pri antidepresívach sa vyskytujú príznaky z vysadenia, a niekedy môžu byť tieto príznaky zdĺhavé a závažné. U pacientov sa pozorovali samovraždy/samovražedné myšlienky a agresivita počas zmien dávkovacieho režimu venlafaxínu, aj po ukončení liečby. Preto majú byť pacienti starostlivo sledovaní pri znižovaní dávky alebo po ukončení liečby (pozri vyššie v časti 4.4 - Samovražda/ samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie a Agresia). Abstinenčné príznaky, ak sa liečba ukončí, sú časté, najmä ak je ukončenie liečby náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa zaznamenali nežiaduce udalosti pri vysadení lieku (počas znižovania dávky alebo po vysadení) približne u 31 % pacientov liečených venlafaxínom a u 17 % pacientov užívajúcich placebo.

Riziko abstinenčných príznakov môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby a dávky použitej v liečbe a od rýchlosti znižovania dávky. Medzi najčastejšie hlásené reakcie patria závraty, zmyslové poruchy (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, triaška a bolesť hlavy, problémy so zrakom a hypertenzia; vo všeobecnosti sú tieto príznaky mierne až stredne závažné; no u niektorých pacientov môže byť ich intenzita závažná. Zvyčajne sa vyskytujú počas niekoľkých prvých dní po prerušení liečby, ale vyskytli sa aj veľmi zriedkavé hlásenia o týchto príznakoch u pacientov, ktorí neúmyselne vynechali dávku. Tieto príznaky sú vo všeobecnosti prechodné a zvyčajne spontánne vymiznú do dvoch týždňov, hoci u niektorých pacientov môžu pretrvávať aj dlhšie (2 – 3 mesiace alebo dlhšie). Preto sa odporúča, aby sa pri ukončovaní liečby dávky venlafaxínu znižovali postupne v priebehu niekoľkých týždňov alebo mesiacov, a to v závislosti od potrieb pacienta (pozri časť 4.2).
U niektorých pacientov, môže ukončenie trvať mesiace alebo dlhšie obdobie.

Akatízia/psychmotorický nepokoj

Užívanie venlafaxínu je spojené so vznikom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívne nepríjemným alebo úzkostným nepokojom a potrebou hýbať sa, často spojenou s neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Tieto príznaky sa najčastejšie vyskytujú počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinuli tieto príznaky, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Sucho v ústach

Sucho v ústach sa zaznamenalo u 10 % pacientov liečených venlafaxínom. To môže zvýšiť riziko zubného kazu a pacienti majú byť upozornení na dôležitosť dentálnej hygieny.

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba s SSRI alebo venlafaxínom ovplyvniť kontrolu glykémie. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík.

Interakcia liek-laboratórne testy

U pacientov užívajúcich venlafaxín boli hlásené falošne pozitívne výsledky skríningového vyšetrenia moču na fencyklidín (z angl. phencyclidine – PCP) a amfetamín. Je to z dôvodu nedostatočnej špecifickosti tohto skríningového vyšetrenia. Falošne pozitívne výsledky možno očakávať počas niekoľkých dní po ukončení liečby venlafaxínom. Potvrdzujúce skúšky, ako je plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria, rozlíšia venlafaxín od PCP a amfetamínu.

Alventa obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminooxidázy (IMAO)

Ireverzibilné neselektívne IMAO
Venlafaxín sa nemá podávať v kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Venlafaxín sa nesmie podať skôr ako 14 dní po ukončení liečby ireverzibilným neselektívnym inhibítorom MAO. Venlafaxín sa musí vysadiť najmenej 7 dní pred začatím liečby ireverzibilným neselektívnym inhibítorom MAO (pozri časti 4.3 a 4.4).

Reverzibilný selektívny inhibítor MAO-A (moklobemid)
Vzhľadom k existujúcemu riziku vzniku sérotonínového syndrómu sa kombinácia venlafaxínu s reverzibilným selektívnym inhibítorom MAO, napr. moklobemidom, neodporúča. Pred začiatkom liečby venlafaxínom sa môže vysadiť reverzibilný selektívny inhibítor MAO v odstupe kratšom ako 14 dní. Odporúča sa, aby sa liečba venlafaxínom ukončila najmenej 7 dní pred začiatkom liečby reverzibilným inhibítorom MAO (pozri časť 4.4).

Reverzibilný neselektívny inhibítor MAO (linezolid)
Antibiotikum linezolid je slabý reverzibilný a neselektívny inhibítor MAO a nemá sa podávať pacientom liečeným venlafaxínom (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov, u ktorých sa nedávno vysadil inhibítor MAO a začala sa liečba venlafaxínom alebo ktorí skončili liečbu venlafaxínom pred začatím liečby inhibítorom MAO. Tieto reakcie zahŕňali tremor, myoklonus, diaforézu, nauzeu, vracanie, sčervenanie pokožky niekedy spojené s pocitom tepla, závraty a hypertermiu s prejavmi podobnými malígnemu neuroleptickému syndrómu, záchvaty a smrť.

Sérotonínový syndróm

Podobne, ako pri iných sérotonínergických látkach, pri užívaní venlafaxínu môže vzniknúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri jeho súbežnom užívaní s inými látkami, ktoré pôsobia na sérotonínergický neurotransmiterový systém (vrátane triptánov, inhibítorov SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív, amfetamínov, lítia, sibutramínu, ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), opioidov (napr. buprenorfínu, fentanylu a jeho analógov, tramadolu, dextrometorfánu, tapentadolu, petidínu, metadónu a pentazocínu)) s liečivami, ktoré ovplyvňujú metabolizmus sérotonínu (vrátane IMAO, napr. metylénová modrá), s prekurzormi sérotonínu (napr. výživové doplnky obsahujúce tryptofán) alebo s antipsychotikami, či s inými antagonistami dopamínu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Ak je z klinického hľadiska odôvodnené súbežne podávať venlafaxín s SSRI, SNRI alebo agonistom sérotonínového receptora (triptánom), odporúča sa starostlivo sledovať pacienta, zvlášť počas

iniciálnej fázy liečby a počas zvyšovania dávok. Súbežné užívanie venlafaxínu s prekurzormi sérotonínu (napríklad s doplnkami obsahujúcimi tryptofán) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky pôsobiace na CNS

Riziko podávania venlafaxínu v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi na CNS nebolo systematicky hodnotené. Z týchto dôvodov sa pri súbežnom podávaní venlafaxínu s liekmi pôsobiacimi na CNS vyžaduje opatrnosť.

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 predlžujúce QT interval

Riziko predĺženia QTc a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. TdP) sa zvyšuje pri súbežnej liečbe s inými liekmi predlžujúcimi QTc interval. Je nutné vyvarovať sa súbežnému podaniu s týmito liekmi (pozri časť 4.4).

Relevantné 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 preto je nutné vyhnúť sa aj ďalším liekom, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

Účinok iných liekov na venlafaxín

Ketokonazol (inhibítor CYP3A4)
Výsledkom farmakokinetickej štúdie vplyvu ketokonazolu u CYP2D6 extenzívnych (EM) a slabých (PM) metabolizérov boli vyššie hodnoty AUC venlafaxínu (70 % u EM a 21 % u PM) a O-demetylvenlafaxínu (33 % u EM a 23 % u PM). Súbežné užívanie inhibítorov CYP3A4 (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín) a venlafaxínu môže viesť ku zvýšeniu hladín venlafaxínu a O-demetylvenlafaxínu. Preto je potrebná opatrnosť, ak sa pacient lieči súbežne inhibítorom CYP3A4 a venlafaxínom.

Účinok venlafaxínu na iné lieky

Lieky metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450
In vivo štúdie ukazujú, že venlafaxín je relatívne slabým inhibítorom CYP2D6. Venlafaxín *in vivo* neinhiboval CYP3A4 (alprazolam a karbamazepín), CYP1A2 (kofeín), CYP2C9 (tolbutamid) alebo CYP2C19 (diazepam).

Lítium
Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a lítia sa môže vyskytnúť sérotonínový syndróm (pozri „Sérotonínový syndróm“).

Diazepam
Venlafaxín nemá žiadny vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti diazepamu a jeho aktívneho metabolitu, demetyldiazepamu. Nezdá sa, že diazepam ovplyvňuje farmakokinetiku buď venlafaxínu, alebo O-demetylvenlafaxínu. Nie je známe, či existuje akákoľvek farmakokinetická a/alebo farmakodynamická interakcia s inými liekmi zo skupiny benzodiazepínov.

Imipramín
Venlafaxín neovplyvňuje farmakokinetiku imipramínu a 2-OH-imipramínu. Pri podávaní venlafaxínu v dávke 75 mg až 150 mg denne sa zistilo 2,5 až 4,5-násobné zvýšenie AUC pre 2-OH-desipramín v závislosti od dávky. Imipramín neovplyvňuje farmakokinetiku venlafaxínu a O-demetylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Pri súbežnom podávaní venlafaxínu a imipramínu sa odporúča opatrnosť.

Haloperidol
Farmakokinetická štúdia s haloperidolom ukázala pokles celkového perorálneho klírensu o 42 %, zvýšenie AUC o 70 %, zvýšenie C_{max} o 88 %, zatiaľ čo biologický polčas haloperidolu sa nezmenil. Toto treba brať do úvahy u pacientov liečených súbežne venlafaxínom a haloperidolom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Risperidón
Venlafaxín zvýšil hodnotu AUC risperidónu o 50 %, ale nezmenil významne farmakokinetický profil celkovej aktívne pôsobiacej substancie (risperidón plus 9-hydroxyrisperidón). Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Metoprolol
Súbežné podávanie venlafaxínu a metoprololu zdravým dobrovoľníkom vo farmakokinetickej interakčnej štúdii s obidvoma liekmi malo za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií metoprololu približne o 30 – 40 % bez zmeny plazmatických koncentrácií jeho aktívneho metabolitu, α-hydroxymetoprololu. Klinický význam tohto zistenia u hypertenzných pacientov nie je známy. Metoprolol neovplyvnil farmakokinetický profil venlafaxínu ani jeho aktívneho metabolitu, O-demetylvenlafaxínu. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní venlafaxínu a metoprololu.

Indinavir
Pri farmakokinetickej štúdii s indinavirom sa zistilo zníženie AUC o 28 % a zníženie C_{max} o 36 % pre indinavir. Indinavir nemal žiadny vplyv na farmakokinetické vlastnosti venlafaxínu a O-demetylvenlafaxínu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Perorálne kontraceptíva
Po uvedení lieku na trh boli hlásené neželané tehotenstvá u pacientok užívajúcich perorálnu antikoncenciu počas liečby venlafaxínom. Neexistuje jasný dôkaz, že tehotenstvá sú výsledkom liekovej interakcie s venlafaxínom. Neboli vykonané žiadne interakčné štúdie s hormonálnou antikoncepciou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní venlafaxínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách ukázali na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Venlafaxín sa môže podať gravidným ženám len ak očakávaný prínos prevýši akékoľvek možné riziko.

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).

Podobne ako pri iných inhibítoroch spätného vychytávania sérotonínu (SSRI/SNRI), u novorodencov sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky, ak sa matke podával venlafaxín do pôrodu alebo tesne pred pôrodom. U niektorých novorodencov, ktorí boli vystavení účinkom venlafaxínu v poslednej fáze tretieho trimestra, sa vyskytli komplikácie vyžadujúce enterálnu výživu, podporu dýchania alebo predĺženú hospitalizáciu. Takéto komplikácie môžu vzniknúť hneď po pôrode.

Epidemiologické údaje naznačili, že by používanie SSRI počas gravidity, najmä v neskorých štádiách gravidity, mohlo zvýšiť riziko perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodenca (PPHN). Hoci sa nerobili žiadne štúdie potvrdzujúce spojitosť PPHN s liečbou SNRI, nemožno vylúčiť možné riziko spojené s užívaním venlafaxínu, vzhľadom na podobný mechanizmus účinku (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Nasledovné príznaky sa môžu pozorovať u novorodencov, ak matka v poslednom štádiu gravidity užívala SSRI/ SNRI: podráždenosť, tremor, hypotónia, pretrvávajúci plač a problémy pri saní alebo zaspávaní. Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť v dôsledku sérotonínergických účinkov alebo aj príznakov expozície. Vo väčšine prípadov sa tieto komplikácie objavia hneď alebo do 24 hodín po pôrode.

Dojčenie

Venlafaxín a jeho aktívny metabolit, O-demetylvenlafaxín, sa vylučujú do materského mlieka. Boli zaznamenané hlásenia po uvedení lieku na trh u dojčených detí, u ktorých sa vyskytol plač, podráždenosť a abnormálne spánkové vzorce. Po ukončení dojčenia boli tiež hlásené príznaky zhodné s vysadením venlafaxínu. Riziko pre dojčatá nie je možné vylúčiť. Z týchto dôvodov je pri rozhodovaní, či pokračovať/prerušiť dojčenie, alebo či pokračovať/prerušiť terapiu Alventou, nutné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Alventou pre ženu.

Fertilita

V štúdii bola pozorovaná znížená fertilita ako u samcov tak aj u samičiek potkanov vystavených účinku O-desmetylvenlafaxínu. Relevancia týchto zistení pre ľudí nie je známa (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Každý psychoaktívny liek môže nepriaznivo ovplyvniť úsudok, uvažovanie a motorické schopnosti. Preto je potrebné každého pacienta upozorniť, že jeho schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje je znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie (> 1/10) hlásené nežiaduce účinky v klinických štúdiách boli nauzea, sucho v ústach, bolesť hlavy a potenie (vrátane nočného potenia).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Nežiaduce účinky uvedené nižšie v tabuľke sú rozdelené podľa orgánových systémov a usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti a frekvencie výskytu.
Podľa frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Orgánový systém	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy krvi a lymfatického systému				agranulocytóza*, aplastická anémia*, pancytopénia*, neutropénia*	trombocyto-pénia*	
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia*		

Poruchy endokrinného systému				neadekvátna sekrécia antidiuretického hormónu*	zvýšenie hladiny prolaktínu v krvi*	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla		hyponatriémia*		
Psychické poruchy	insomnia	stav zmätenosti*, depersonalizácia*, abnormálne sny, nervozita, pokles libida, agitácia*, anorgazmia	mánia, hypománia, halucinácie, derealizácia, abnormálny orgazmus, bruxizmus*, apatia	delírium*		suicidálne myšlienky a suicidálne správanie[a], agresivita[b]
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy*[c], závrat, sedácia	akatízia*, tremor, parestézia, dysgeúzia	synkopa, myoklonus, poruchy rovnováhy*, poruchy koordinácie*, dyskinéza*	neuroleptický malígny syndróm (NMS)*, sérotonínový syndróm*, konvulzie, dystónia*	tardívna dyskinéza*	
Poruchy oka		porucha zraku, porucha akomodácie, rozmazané videnie, mydriáza		glaukóm so zatvoreným uhlom*		
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus*				závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia, palpitácie*		*torsade de pointes*,* ventrikulárna tachykardia*, ventrikulárna fibrilácia, predĺženie QT intervalu na EKG		stresová kardiomyopatia (takotsubo kardiomyopatia)*
Poruchy ciev		hypertenzia, návaly tepla	ortostatická hypotenzia, hypotenzia*			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe*, zívanie		intersticiálna pľúcna choroba*, pľúcna eozinofília*		

Poruchy gastrointestinál-neho traktu	nauzea, sucho v ústach, zápcha	hnačka*, vracanie	gastrointesti-nálne krvácanie*	pankreatitída*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálne pečeňové testy*	hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	nadmerné potenie* (vrátane nočného potenia)*	vyrážka, pruritus*	žihľavka*, alopécia*, ekchymóza, angioedém*, fotosenzitívna reakcia	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		hypertónia		rabdomyolýza*		
Poruchy obličiek a močových ciest		prerušované močenie, retencia moču, polakizúria*	inkontinencia moču			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		menorágia*, metrorágia*, erektilná dysfunkcia, poruchy ejakulácie				popôrodné krvácanie[d]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia, zimnica*			krvácanie zo slizníc *	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		nárast hmotnosti, pokles hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu v krvi			predĺžený čas krvácania*	

* Nežiaduce účinky pozorované po uvedení na trh a prípady suicidálnych predstáv a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby venlafaxínom alebo krátko po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

b Pozri časť 4.4.

c V súhrnných klinických štúdiách bol výskyt bolesti hlavy podobný pre venlafaxín a placebo.

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

Ukončenie liečby

Ukončenie liečby venlafaxínom (najmä pokiaľ je náhle) často vedie k abstinenčným príznakom. Medzi najčastejšie zaznamenané reakcie patria závraty, poruchy zmyslov (vrátane parestézie), poruchy

spánku (vrátane nespavosti a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, vertigo, bolesť hlavy a chrípkový syndróm, problémy so zrakom a hypertenzia. Vo všeobecnosti sú tieto príhody mierne až stredne závažné a spontánne vymiznú, u niektorých pacientov však môžu byť závažné a/alebo trvať dlhšie. Preto sa odporúča, ak už liečba venlafaxínom nie je potrebná, liek postupne vysadiť znižovaním denných dávok. U niektorých pacientov sa však vyskytla závažná agresia a samovražedné myšlienky, keď sa dávka znížila alebo sa vysadila (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti bol profil nežiaducich reakcií pri podávaní venlafaxínu (v placebom kontrolovaných klinických štúdiách) u detí a dospievajúcich (vek 6 – 17 rokov) podobný profilu zistenému u dospelých. Podobne, ako u dospelých, boli pozorované znížená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, zvýšený krvný tlak a zvýšená hladina cholesterolu v sére (pozri časť 4.4).

V pediatrických klinických štúdiách sa pozorovali suicidálne predstavy ako nežiaduca reakcia. Zaznamenalo sa tiež viac správ o výskyte nepriateľského správania, a zvlášť pri veľkej depresívnej poruche, sebapoškodenie.

U pediatrických pacientov sa pozorovali predovšetkým nasledovné nežiaduce reakcie: bolesť brucha, agitácia, dyspepsia, ekchymóza, epistaxia a myalgia.

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

Symptómy

Počas sledovania po uvedení na trh sa zaznamenali prípady predávkovania venlafaxínom prevažne v kombinácii s alkoholom a/alebo inými liekmi, *vrátane prípadov s fatálnym následkom*. Najčastejšie zaznamenané reakcie pri predávkovaní sú tachykardia, zmeny na úrovni vedomia (od spavosti po kómu), mydriáza, kŕče a vracanie. Medzi ďalšie hlásené príznaky patria zmeny EKG (napr. predĺženie QT intervalu, blokáda ramienka, predĺženie QRS komplexu (pozri časť 5.1.)), ventrikulárna tachykardia, bradykardia, hypotenzia, hypoglykémia, vertigo a úmrtia. U dospelých sa môžu vyskytnúť príznaky závažnej otravy po užití približne 3 gramov venlafaxínu.

Publikované retrospektívne štúdie hlásili, že predávkovanie venlafaxínom môže byť spojené so zvýšeným rizikom fatálnych následkov porovnateľným s rizikom zisteným u SSRI antidepresív, ale nižším ako u tricyklických antidepresív. Pri epidemiologických štúdiách sa zistilo, že pacienti liečení venlafaxínom sú pod vyššou záťažou suicidálnych rizikových faktorov ako pacienti liečení SSRI. Miera, do akej možno nález zvýšeného rizika fatálnych následkov prisúdiť toxicite pri predávkovaní venlafaxínu v protiklade k niektorým charakteristikám pacientov liečených venlafaxínom, nie je jasná.

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.

Odporúčané sú všeobecné podporné a symptomatické opatrenia, musí sa monitorovať srdcový rytmus a vitálne znaky. Pri riziku aspirácie sa neodporúča vyvolávať vracanie. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak sa vykoná krátko po požití lieku alebo u symptomatických pacientov. Absorpciu liečiva možno tiež obmedziť podaním aktívneho uhlia. Nútená diuréza, dialýza, hemoperfúzia a transfúzia krvi pravdepodobne nebudú užitočné. Nie je známe špecifické antidotum venlafaxínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX16.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že mechanizmus antidepresívneho účinku venlafaxínu u ľudí je spojený so zosilnením neurotransmiterovej aktivity v centrálnom nervovom systéme. Predklinické štúdie ukázali, že venlafaxín a jeho hlavný metabolit O-demetylvenlafaxín (ODV) sú inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu. Venlafaxín taktiež slabo inhibuje spätné vychytávanie dopamínu. Venlafaxín a jeho aktívny metabolit znižujú β-adrenergickú odpoveď po jeho akútnom (jednorazovom) ako aj chronickom podávaní. Venlafaxín a ODV sú veľmi podobné vzhľadom k ich celkovému pôsobeniu na spätné vychytávanie neurotransmiterov a väzbe na receptory.

Venlafaxín nemá v skutočnosti žiadnu afinitu *in vitro* k muskarínovému, cholínergickému, H_1-histamínergickému alebo α_1-adrenergickému receptoru v mozgu potkanov. Farmakologická aktivita u týchto receptorov môže byť spojená s rôznymi vedľajšími účinkami – anticholínergický, sedatívny a kardiovaskulárny – pozorovanými u iných antidepresív.

Venlafaxín nevykazuje žiaden inhibičný účinok na monoaminooxidázu (MAO).

Štúdie *in vitro* ukázali, že venlafaxín nemá v skutočnosti žiadnu afinitu k receptorom citlivým na opiáty alebo benzodiazepín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Epizódy veľkej depresie
Účinnosť venlafaxínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním pri liečbe epizód veľkej depresie bola demonštrovaná v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných krátkodobých klinických štúdiách trvajúcich od 4 do 6 týždňov, s dávkami do 375 mg denne. Účinnosť venlafaxínu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním sa stanovila v dvoch placebom kontrolovaných krátkodobých klinických štúdiách, trvajúcich 8 a 12 týždňov, s rozpätím dávok od 75 do 225 mg/deň.

V jednej dlhodobej štúdii boli dospelí ambulantní pacienti, u ktorých sa zaznamenávala odpoveď na liečbu v 8-týždňovej otvorenej štúdii s venlafaxínom s predĺženým uvoľňovaním (dávka 75 mg, 150 mg alebo 225 mg), randomizovaní do skupín, v ktorých sa pokračovalo podávaním rovnakej dávky alebo sa podávalo placebo, štúdia pokračovala 26 týždňov a pozorovalo sa, či nastane relaps.

V druhej dlhodobej štúdii bola účinnosť venlafaxínu pri prevencii rekurencie depresívnych epizód počas 12 mesiacov stanovená pomocou dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u dospelých ambulantných pacientov s rekurentnými epizódami veľkej depresie, ktorí odpovedali na liečbu venlafaxínom (100 mg až 200 mg denne, v režime dvoch dávok denne) pri poslednej epizóde depresie.

Generalizovaná úzkostná porucha
Účinnosť venlafaxínu podávaného vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD z angl. Generalised anxiety disorder) sa stanovila v dvoch 8-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách s fixnou dávkou (75 mg až 225 mg denne), v jednej 6-mesačnej, placebom kontrolovanej štúdii s fixnou dávkou (75 mg až 225 mg denne) a v jednej 6-mesačnej, placebom kontrolovanej štúdii s flexibilnou dávkou (37,5 mg; 75 mg a 150 mg denne) u dospelých ambulantných pacientov.

Aj keď sa dokázala prevaha v porovnaní s placebom aj pri dávke 37,5 mg denne, táto dávka nebola taká účinná ako vyššie dávky.

Sociálna anxiózna porucha
Účinnosť venlafaxínu podávaného vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe sociálnej anxióznej poruchy bola demonštrovaná v štyroch dvojito zaslepených 12-týždňových multicentrických, placebom kontrolovaných klinických štúdiách s flexibilnými dávkami a s paralelnou skupinou a v jednej dvojito zaslepenej 6-mesačnej placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami a fixnou/flexibilnou dávkou u dospelých ambulantných pacientov. Pacienti užívali dávky v intervale 75 mg až 225 mg denne.
V 6-mesačnej štúdii v skupine s podávanými dávkami od 150 mg do 225 mg denne nebola dokázaná vyššia účinnosť ako v skupine s podávanou dávkou 75 mg denne.

Panická porucha
Účinnosť venlafaxínu podávaného vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v liečbe panickej poruchy sa stanovila v dvoch dvojito zaslepených, 12-týždňových, multicentrických, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých ambulantných pacientov s panickou poruchou s agorafóbiou alebo bez nej. Počiatočná dávka v štúdiách s panickou poruchou bola 37,5 mg denne počas 7 dní. Potom pacienti dostávali fixné dávky 75 mg alebo 150 mg denne v jednej štúdii a 75 mg alebo 225 mg denne v druhej štúdii.

Účinnosť sa tiež stanovila v jednej dlhodobej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami zameranej na dlhodobú bezpečnosť, účinnosť a prevenciu relapsu u dospelých ambulantných pacientov, ktorí odpovedali na otvorenú liečbu. Pacienti ďalej pokračovali v užívaní rovnakej dávky venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním, ktorú dostávali už predtým na konci otvorenej fázy (75 mg, 150 mg alebo 225 mg).

Elektrofyziológia srdca
V špecializovanej podrobnej QTc štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, venlafaxín v klinicky významnom rozsahu nepredĺžil QT interval pri supraterapeutických dávkach 450 mg/deň (podávaných ako 225 mg, dvakrát denne). Avšak, po uvedení na trh QTc predĺženie/TdP a ventrikulárna arytmia boli zaznamenané, zvlášť pri predávkovaní alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre QTc predĺženie/TdP (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Venlafaxín sa extenzívne metabolizuje, primárne na aktívny metabolit, O-demetylvenlafaxín (ODV). Stredná ± SD hodnota biologického polčasu venlafaxínu je (5 ± 2) hodiny a ODV (11 ± 2) hodiny. Rovnovážne koncentrácie venlafaxínu a ODV sa dosahujú za 3 dni po opakovanom perorálnom podaní. Venlafaxín a ODV preukazujú v intervale dávok 75 mg až 450 mg denne lineárnu kinetiku.

Absorpcia

Po jednorazovom perorálnom podaní liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním sa absorbuje najmenej 92 % venlafaxínu. Absolútna biologická dostupnosť je 40 až 45 % v dôsledku presystémového metabolizmu. Po podaní venlafaxínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním sa dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie venlafaxínu za 2 hodiny a ODV za 3 hodiny. Po podaní venlafaxínu vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním sa dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie venlafaxínu za 5,5 hodiny a ODV za 9 hodín. Pokiaľ sa podávajú rovnaké dávky venlafaxínu v tabletách s okamžitým uvoľňovaním alebo v kapsulách s predĺženým uvoľňovaním, kapsuly s predĺženým uvoľňovaním preukazujú nižšiu rýchlosť, avšak rovnaký stupeň absorpcie ako tablety s okamžitým uvoľňovaním. Príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť venlafaxínu ani ODV.

Distribúcia

Venlafaxín a ODV sa pri terapeutických koncentráciách minimálne viažu na ľudské plazmatické proteíny (27 % venlafaxínu a 30 % ODV). Distribučný objem venlafaxínu po intravenóznom podaní je v rovnovážnom stave 4,4 ± 1,6 l/kg.

Biotransformácia

Venlafaxín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Štúdie *in vitro* a *in vivo* ukazujú, že venlafaxín sa transformuje na hlavný aktívny metabolit, ODV, prostredníctvom CYP2D6. Podľa *in vitro* a *in vivo* štúdií sa predpokladá, že sa venlafaxín metabolizuje na minoritný, menej účinný metabolit N-demetylvenlafaxín prostredníctvom CYP3A4. V štúdiach *in vitro* a *in vivo* sa ukázalo, že venlafaxín je slabým inhibítorom CYP2D6. Venlafaxín neinhiboval CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4.

Eliminácia

Venlafaxín a jeho metabolity sa vylučujú primárne obličkami. Približne 87 % podanej dávky venlafaxínu sa spätne vychytáva z moču do 48 hodín ako nezmenený venlafaxín (5 %), nekonjugovaný ODV (29 %), konjugovaný ODV (26 %) alebo ostatné minoritné inaktívne metabolity (27 %). Priemerný ± SD rovnovážny plazmatický klírens venlafaxínu je 1,3 ± 0,6 l/h/kg a ODV 0,4 ± 0,2 l/h/kg.

Osobitné populácie

Vek a pohlavie
Vek a pohlavie pacienta neovplyvňujú významne farmakokinetické vlastnosti venlafaxínu a ODV.

CYP2D6 extenzívni/slabí metabolizéri
Plazmatické koncentrácie venlafaxínu sú vyššie u CYP2D6 pomalých metabolizérov v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi. Pretože celkové vystavenie (AUC) venlafaxínu a ODV je podobné u pomalých aj rýchlych metabolizérov, nie sú potrebné rôzne dávky venlafaxínu pre tieto dve skupiny.

Porucha funkcie pečene
Pacienti s Child-Pughovým skóre A (mierna porucha funkcie pečene) a Child-Pughovým skóre B (stredne závažná porucha funkcie pečene) mali predĺžené biologické polčasy venlafaxínu v porovnaní so zdravými jedincami. Hodnoty perorálneho klírensu boli znížené pre venlafaxín, aj pre ODV. Zaznamenal sa vysoký stupeň variability medzi pacientmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov na dialýze bol polčas eliminácie venlafaxínu predĺžený približne o 180 % a klírens znížený o 57 % v porovnaní so zdravými jedincami, zatiaľ čo polčas eliminácie ODV bol predĺžený približne o 142 % a klírens znížený o 56 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientom vyžadujúcich hemodialýzu je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie s venlafaxínom u myší a potkanov nedokázali karcinogenézu. Pri širokom spektre vykonaných testov *in vitro* a *in vivo* nebola dokázaná mutagenicita venlafaxínu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách bola zistená u potomstva potkanov znížená hmotnosť, zvýšený počet mŕtvo narodených potomkov a zvýšenie úmrtnosti počas prvých 5 dní laktácie. Príčina týchto úmrtí nie je známa. Tieto účinky sa pozorovali pri dávkach 30 mg/kg/deň, čo je 4-násobok dennej dávky pre človeka, 375 mg venlafaxínu (v mg/kg). Dávka, ktorá nevyvolávala žiadne účinky na plod, zodpovedala 1,3-násobku dávky pre človeka. Potenciálne riziko týchto zistení pre ľudí nie je známe.

Znížená fertilita sa pozorovala v štúdii u samčekov aj samičiek potkanov vystavených ODV. Táto expozícia bola približne 1- až 2-násobná v porovnaní s dávkou venlafaxínu 375 mg/deň používanou u ľudí. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:
cukor, zrnený (sacharóza a kukuričný škrob)
hydroxypropylcelulóza (E463)
povidón K-30 (E1201)
etylcelulóza
dibutyl-sebakát
mastenec (E553B)

Obal kapsuly:
želatína
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172) – iba 75 mg a 150 mg kapsuly

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

Blister (ALU/PVC/PVDC fólia): 7 (iba 37,5 mg kapsuly), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 alebo 112 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.
Detský bezpečnostný HDPE obal: 50, 100 a 250 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Alventa 37,5 mg: 30/0073/07-S
Alventa 75 mg: 30/0074/07-S
Alventa 150 mg: 30/0075/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. februára 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. marca 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).