

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Alventa<sup>®</sup>; 75 mg; kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Δ

Alventa<sup>®</sup>; 150 mg; kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: venlafaksin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda sadrži 75 mg ili 150 mg venlafaksina u obliku venlafaksin-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

|  |             |
|--|-------------|
|  | saharoza    |
| 75 mg kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde  | do 59,8 mg  |
| 150 mg kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde | do 119,6 mg |

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

Kapsule od 75 mg: tvrde, želatinske kapsule svetloružičaste boje, punjene peletama bele do skoro bele boje.  
Kapsule od 150 mg: tvrde, želatinske kapsule narandžastosmeđe boje, punjene peletama bele do skoro bele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje epizoda velike depresije.  
Prevenција rekurencije epizoda velike depresije.  
Lečenje generalizovanog anksioznog poremećaja.  
Lečenje socijalnog anksioznog poremećaja.  
Lečenje paničnog poremećaja, sa agorafobijom ili bez nje.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### Epizode kliničke depresije

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem iznosi 75 mg jednom dnevno. Pacijenti kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom doze od 75 mg/dan, mogu imati koristi od povećavanja doze do maksimalne doze od 375 mg/dan. Doza se može povećavati u intervalima od 2 nedelje ili dužim. Ako je klinički opravdano, zbog težine simptoma, doza se može povećavati i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od 4 dana.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu bi trebalo povećavati samo nakon kliničke

procene pacijenta (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente treba lečiti dovoljno dugo, obično nekoliko meseci ili duže. Terapiju treba redovno procenjivati, za svakog pacijenta posebno. Dugotrajna terapija može biti potrebna za prevenciju rekurencije epizoda velike depresije (MDE – *major depressive episodes*). U većini slučajeva, za prevenciju rekurencije MDE preporučuje se primena iste doze koja je primenjivana tokom epizode velike depresije.

Sa uzimanjem antidepresiva treba nastaviti najmanje 6 meseci nakon postizanja remisije.

### **Generalizovani anksiozni poremećaj**

Preporučena početna doza venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Pacijenti kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom početne doze od 75 mg/dan, mogu imati korist od povećanja doze do maksimalne doze 225 mg/dan. Doza se može povećavati u intervalima od 2 nedelje ili dužim.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu bi trebalo povećavati samo nakon kliničke procene pacijenta (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente bi trebalo lečiti u dovoljno dugom vremenskom periodu, obično nekoliko meseci ili duže. Terapiju treba redovno procenjivati za svakog pacijenta posebno.

### **Socijalni anksiozni poremećaj**

Preporučena doza venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem je 75 mg jednom dnevno. Nema dokaza da se sa većim dozama može postići bilo kakva dodatna korist.

Ipak, kod pojedinih pacijenata kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom početne doze od 75 mg/dan, može se razmotriti povećanje doze do maksimalne doze od 225 mg/dan. Povećanje doze može se vršiti u intervalima od 2 nedelje ili dužim.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu bi trebalo povećavati samo nakon kliničke procene pacijenta (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente bi trebalo lečiti u dovoljno dugom vremenskom periodu, obično nekoliko meseci ili duže. Terapiju treba redovno procenjivati za svakog pacijenta posebno.

### **Panični poremećaj**

Preporuka je da se doza od 37,5 mg/dan venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem primenjuje 7 dana. Nakon toga dozu treba povećati na 75 mg/dan. Pacijentima kod kojih ne dođe do poboljšanja primenom doze od 75 mg/dan može koristiti povećavanje doze do maksimalne doze od 225 mg/dan. Povećanje doze može se vršiti u intervalima od 2 nedelje ili dužim.

Zbog rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih reakcija, dozu bi trebalo povećavati samo nakon kliničke procene pacijenta (videti odeljak 4.4). Terapiju treba održavati najmanjom efektivnom dozom.

Pacijente bi trebalo lečiti u dovoljno dugom vremenskom periodu, obično nekoliko meseci ili duže. Terapiju treba redovno procenjivati za svakog pacijenta posebno.

### **Stariji pacijenti**

Smatra se da nije potrebno posebno prilagođavati dozu venlafaksina samo na osnovu starosti pacijenta.

Međutim, oprez je potreban pri lečenju starijih pacijenata pošto su posledice starenja i smanjenje funkcije bubrega i promena u osetljivosti i afinitetu neurotransmitera. Uvek treba primenjivati najnižu efektivnu dozu, a pacijente treba pažljivo pratiti kada je neophodno povećati dozu.

### **Pedijatrijska populacija**

Ne preporučuje se primena venlafaksina kod dece i adolescenata.

U kontrolisanim kliničkim studijama sprovedenim kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim

poremećajem, nije dokazana efikasnost venlafaksina u ovoj populaciji pacijenata, tako da nema osnova za njegovu primenu u ovoj populaciji (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Efikasnost i bezbednost venlafaksina u drugim indikacijama kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, nisu ustanovljene.

### **Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre**

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, generalno, treba razmotriti smanjenje doze za 50%. Međutim, zbog interindividualnih varijabilnosti u klirensu leka, poželjno je, individualno, za svakog pacijenta posebno prilagoditi dozu.

Podaci o primeni venlafaksina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Savetuje se oprez i treba razmotriti smanjenje doze za više od 50%. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre treba proceniti potencijalnu korist u odnosu na rizik od terapije venlafaksinom.

### **Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega**

Iako nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30-70 mL/min, savetuje se oprez. Kod pacijenata na hemodijalizi i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 mL/min), dozu treba smanjiti za 50%. Zbog interindividualnih varijabilnosti u klirensu leka kod ovih pacijenata, potrebno je, individualno, za svakog pacijenta posebno prilagoditi dozu.

### **Simptomi obustave koji se javljaju po prekidu terapije venlafaksinom**

Nagli prekid terapije treba izbegavati. Prilikom obustave terapije venlafaksinom, dozu treba postepeno smanjivati tokom najmanje nedelju dana do dve nedelje, kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave leka (videti odeljke 4.4 i 4.8). Međutim, vremenski interval potreban za smanjenje doze, kao i stepen smanjenja doze, mogu zavistiti od osnovne doze, dužine trajanja terapije i individualnih karakteristika pacijenta. Kod pojedinih pacijenata prekid terapije treba sprovesti veoma postepeno tokom perioda od nekoliko meseci ili čak i duže. Ukoliko se jave nepodnošljivi simptomi nakon smanjenja doze ili nakon prekida terapije, treba razmotriti ponovno uvođenje prethodno propisane doze. Posle toga, lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali postepnije.

### **Način primene**

Lek je namenjen za oralnu primenu.

Preporučuje se da se kapsule venlafaksina sa produženim oslobađanjem uzimaju uz obrok, u približno isto vreme svakoga dana. Kapsule treba progutati cele sa tečnošću i ne smeju se deliti, lomiti, žvakati, niti rastvarati.

Pacijenti na terapiji tabletama venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem mogu biti prebačeni na kapsule venlafaksina sa produženim oslobađanjem, u najbližoj ekvivalentnoj dnevnoj dozi. Na primer, tablete venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem od 37,5 mg koje se uzimaju dva puta dnevno, mogu biti zamenjene kapsulama venlafaksina sa produženim oslobađanjem od 75 mg jednom dnevno. Potrebno je individualno, za svakog pacijenta posebno, prilagoditi dozu.

Kapsule venlafaksina sa produženim oslobađanjem sadrže pelete koje sporo oslobađaju aktivnu supstancu u digestivni trakt. Nerastvorljivi deo ovih peleta se izlučuje fecesom i može se videti u fecesu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena sa ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) je kontraindikovana zbog rizika od razvoja serotoniniskog sindroma sa simptomima kao što su agitacija, tremor i hipertermija.

Venlafaksin se ne sme uvoditi u terapiju najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim MAOI.

Terapija venlafaksinom se mora prekinuti najmanje 7 dana pre početka terapije nekim od ireverzibilnih MAOI (videti odeljke 4.4 i 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### **Predoziranje**

Pacijente treba savetovati da ne koriste alkohol, s obzirom na njegove efekte na CNS-u i potencijal kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja, kao i mogućnosti da stupi u interakciju sa venlafaksinom i dovede do neželjenih efekata, kao što je depresija CNS-a (videti odeljak 4.5). Predoziranje venlafaksinom je uglavnom prijavljeno u kombinaciji sa alkoholom i/ili drugim lekovima, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.9).

Pri propisivanju venlafaksina, treba voditi računa da se propiše najmanja količina leka potrebna za dobru kontrolu pacijenta, kako bi se smanjio rizik od predoziranja (videti odeljak 4.9).

##### **Suicidi/suicidalne misli ili pogoršanje kliničkog stanja**

Depresija se karakteriše povećanim rizikom od javljanja suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (suicidalni događaji). Ovaj rizik postoji dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Kako do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja terapije ili više, pacijente treba pažljivo pratiti dok ne dođe do poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo pokazuje da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

I druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje venlafaksin takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih događaja. Pored toga, ova stanja se mogu javljati istovremeno sa velikim depresivnim poremećajem. Stoga, pri lečenju pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima, treba primeniti iste mere opreza kao i pri lečenju velikog depresivnog poremećaja.

Kod pacijenata koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili kod onih kod kojih se zapaža značajan stepen suicidalnih ideja pre početka terapije, postoji veći rizik od pojave suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva, tako da ih treba pažljivo pratiti tokom terapije. Meta-analiza sprovedena na osnovu podataka iz placebo-kontrolisanih kliničkih studija sa antidepresivima, kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je da postoji povećan rizik od suicidalnog ponašanja u grupi koja je dobijala antidepresive u odnosu na placebo, i to kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata, naročito onih sa visokim rizikom, posebno na početku terapije i nakon promene doze. Pacijente kao i osobe koje se brinu o njima, treba savetovati da pažljivo prate svako kliničko pogoršanje, pojavu suicidalnog ponašanja ili razmišljanja kao i neuobičajene promene u ponašanju i da se odmah jave lekaru ukoliko se jave ovakvi simptomi.

##### **Pedijatrijska populacija**

U kliničkim ispitivanjima suicidalno ponašanje (pokušaji samoubistva i suicidalne ideje) i neprijateljsko ponašanje (pretežno agresija, suprostavljanje i bes) uočeni su mnogo češće kod dece i adolescenata koji su dobijali antidepresive u odnosu na one koji su dobijali placebo. Tako da se venlafaksin ne sme koristiti u lečenju kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Međutim, ukoliko se ipak donese odluka o lečenju, pacijenta treba pažljivo pratiti jer postoji mogućnost da dođe do razvoja suicidalnog ponašanja. Pored toga, ne postoje podaci o bezbednosti venlafaksina kod dece i adolescenata pri dugotrajnoj primeni, odnosno njegovim efektima na rast i sazrevanje, kao i na razvoj kognitivnih funkcija i ponašanje.

##### **Serotoninski sindrom**

Kao i sa drugim serotonergičkim lekovima, tokom terapije sa venlafaksinom može se razviti serotoninski sindrom, koji potencijalno može biti opasan po život. Ovo se naročito javlja prilikom istovremene primene sa drugim lekovima koji utiču na serotonergički neurotransmiterski sistem (uključujući triptane, SSRI, SNRI, triciklične antidepresive, amfetamine, litijum, sibutramin, kantarion (*Hypericum perforatum*), opioide (npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i

pentazocin), sa lekovima koji smanjuju metabolizam serotonina (kao što su MAO-inhibitori, npr. metilensko plavo), ili sa antipsihoticima odnosno drugim antagonistima dopamina (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma uključuju: promene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksija, poremećaj koordinacije) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Serotoninski sindrom u svom najtežem obliku može podsećati na NMS, što uključuje hipertermiju, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućim rapidnim promenama vitalnih parametara i mentalnog statusa.

Ukoliko je istovremena primena venlafaksina i drugih lekova koji mogu uticati na serotonergički i/ili dopaminergički sistem neurotransmitera klinički opravdana, neophodan je pažljiv nadzor pacijenata, naročito na početku terapije i prilikom povećanja doze.

Istovremena primena venlafaksina i serotoninskih prekursora (kao što su suplementi triptofana) se ne preporučuje.

### **Glaukom zatvorenog ugla**

Pri primeni venlafaksina, može doći do pojave midrijaze. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata sa povišenim intraokularnim pritiskom i pacijenata sa rizikom od pojave akutnog glaukoma zatvorenog ugla.

### **Krvni pritisak**

Pri primeni venlafaksina često je prijavljivano dozno-zavisno povećanje krvnog pritiska. Takođe, u post-marketinškom periodu prijavljeni su slučajevi ozbiljnog povećanja krvnog pritiska koje je zahtevalo hitne terapijske mere. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa rizikom za razvoj hipertenzije i prethodno postojećom hipertenzijom koju treba prekontrolisati pre početka terapije. Krvni pritisak treba proveravati periodično, nakon početka terapije i nakon povećanja doze leka. Oprez je potreban kod pacijenata čije osnovno stanje može biti kompromitovano povećanjem krvnog pritiska, npr. pacijenti sa smanjenom srčanom funkcijom.

### **Srčani rad**

Tokom terapije venlafaksinom može doći do ubrzanog rada srca, posebno pri većim dozama venlafaksina. Oprez je potreban kod pacijenata kod kojih ubrzan rad srca može da dovede do pogoršanja postojećih bolesti.

### **Bolesti srca i rizik od aritmija**

Venlafaksin nije ispitivan kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda ili nestabilnim srčanim oboljenjem u istoriji bolesti. Zbog toga je potreban oprez pri primeni venlafaksina kod pacijenta sa ovim bolestima.

U post-marketinškom periodu, prijavljeni su slučajevi produženja QTc intervala, *Torsade de Pointes* (TdP), ventrikularne tahikardije i srčanih aritmija sa smrtnim ishodom pri primeni venlafaksina, naročito u slučaju predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc intervala/TdP. Pre propisivanja venlafaksina pacijentima sa visokim rizikom od ozbiljnih srčanih aritmija ili produženja QTc intervala, treba proceniti odnos između rizika i koristi od terapije venlafaksinom (videti odeljak 5.1).

### **Konvulzije**

U toku terapije venlafaksinom mogu se javiti konvulzije. Kao i kod drugih antidepresiva, venlafaksin treba oprezno uvoditi u terapiju kod pacijenata koji su nekada imali konvulzije i te pacijente zatim treba pažljivo pratiti. Terapiju treba prekinuti kod svakog pacijenta kod kog dođe do pojave konvulzija.

### **Hiponatremija**

Pri lečenju venlafaksinom može doći do pojave hiponatremije i/ili sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH). Ovo je najčešće prijavljivano kod pacijenata sa smanjenim volumenom ekstracelularne tečnosti i kod dehidriranih pacijenata. Stariji pacijenti, pacijenti koji uzimaju diuretike i pacijenti kod kojih je iz drugih razloga smanjen volumen ekstracelularne tečnosti, pod velikim su rizikom od ovakvih poremećaja.

### **Abnormalno krvarenje**

Lekovi koji inhibiraju preuzimanje serotonina mogu dovesti do smanjenja funkcije trombocita. Događaji povezani sa krvarenjem prilikom primene SSRI i SNRI varirali su od ekhimoza, hematoma, epistakse i petehija do gastrointestinalnih i životno-ugrožavajućih hemoragija. Primena SSRI/SNRI, može povećati rizik od razvoja postpartalnog krvarenja (videti odeljke 4.6 i 4.8). Rizik od hemoragije može biti povećan kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. Kao i druge inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina, i venlafaksin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji sklonost ka krvarenju, uključujući pacijente koji su na terapiji antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita.

### **Koncentracija holesterola u serumu**

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, posle najmanje 3 meseca, uočeno je klinički značajno povećanje holesterola u serumu kod 5,3% pacijenata na terapiji venlafaksinom i 0,0% pacijenata na placebo. Tokom dugotrajne terapije venlafaksinom treba pratiti koncentracije holesterola u serumu.

### **Istovremena primena venlafaksina sa lekovima za smanjenje telesne mase**

Bezbednost i efikasnost venlafaksina u kombinaciji sa lekovima za smanjenje telesne mase, uključujući fenteramin, nisu ustanovljeni. Ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina i lekova za smanjenje telesne mase. Venlafaksin nije indikovano za smanjenje telesne mase, ni sam, ni u kombinaciji sa drugim lekovima.

### **Manija/hipomanija**

Kod malog broja pacijenata sa poremećajima raspoloženja koji se leče antidepresivima, uključujući venlafaksin, može doći do pojave manije/hipomanije. Kao i druge antidepresive, i venlafaksin treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji u anamnezi ili porodičnoj anamnezi imaju bipolarni poremećaj.

### **Agresija**

Kod malog broja pacijenata na terapiji antidepresivima uključujući venlafaksin, može se javiti agresija. Agresivno ponašanje prijavljeno je na početku terapije, pri promeni doze ili pri prekidu primene leka. Oprez je potreban kod pacijenta sa agresivnim ponašanjem u anamnezi.

### **Prekid terapije**

Pojava simptoma usled prekida terapije veoma je karakteristična za antidepresive, a ovi simptomi ponekad mogu biti teški i mogu trajati dugo. Suicid/suicidalne misli i agresija zabeleženi su kod pacijenata prilikom promene doze venlafaksina, uključujući i ukidanje terapije. Iz tog razloga pacijente treba pažljivo pratiti tokom perioda smanjenja doze ili prekida terapije (videti u prethodnom tekstu u odeljku 4.4 podnaslov „Suicidi/suicidalne misli ili pogoršanje kliničkog stanja“ i „Agresija“).

Simptomi obustave leka koji se javljaju pri prestanku primene venlafaksina su česti, posebno ukoliko se naglo prekine sa terapijom (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama, neželjeni događaji uočeni nakon prekida terapije (tokom postepenog smanjenja doze i prekida terapije) javili su se kod oko 31% pacijenata koji su lečeni venlafaksinom i 17% pacijenata koji su uzimali placebo.

Rizik od javljanja simptoma obustave zavisi od nekoliko faktora kao što su: trajanje terapije, primenjivana doza kao i brzina kojom se smanjuje doza pri obustavi terapije. Od simptoma obustave najčešće se javljaju: vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja, oštećenje vida i hipertenzija su najčešće prijavljene reakcije. Obično su ovi simptomi blagi do umereni, međutim, kod nekih pacijenata mogu biti i teški. Javljaju se obično tokom prvih nekoliko dana od prekida terapije, a veoma retko su prijavljivani kod pacijenata koji su slučajno preskočili dozu. Najčešće ovi simptomi prolaze sami za oko 2 nedelje, iako u pojedinim slučajevima mogu trajati i duže (2-3 meseca ili više). Prilikom prekida terapije venlafaksinom preporučuje se postepeno smanjenje doze tokom nekoliko nedelja ili meseci, u skladu sa potrebama pacijenta (videti odeljak 4.2). Kod nekih pacijenata za prekid terapije može biti potrebno nekoliko meseci ili čak i duže.

### **Seksualna disfunkcija**

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI-ovi)/selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (videti odeljak 4.8). Postoje izveštaji o dugotrajnom poremećaju seksualne disfunkcije gde su se simptomi nastavili uprkos obustavi SSRI-ova/SNRI-ova.

### **Akatizija/psihomotorni nemir**

Primena venlafaksina se povezuje sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivan neprijatan osećaj unutrašnjeg nemira i potreba za kretanjem, često udružena sa nemogućnošću da se mirno sedi ili stoji. Ova neželjena reakcija se najčešće javlja u prvim nedeljama terapije. Kod pacijenata kod kojih se jave ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno po zdravlje.

### **Suvoća usta**

Suvoća usta je prijavljena kod 10% pacijenata koji su lečeni venlafaksinom. Suvoća usta može povećati rizik od pojave karijesa, pa pacijentima treba ukazati na značaj higijene usne duplje.

### **Dijabetes**

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija lekovima iz SSRI grupe ili venlafaksinom može dovesti do poremećaja kontrole glikemije. Može biti potrebno prilagođavanje doze insulina i/ili oralnog antidijabetika.

### **Interakcije leka sa laboratorijskim testovima**

Prilikom imunskih skrining testova na prisustvo fenciklidina (engl. *phencyclidine*, PCP) i amfetamina u urinu, zabeleženi su lažno-pozitivni rezultati kod pacijenata koji su uzimali venlafaksin. To je zbog nedostatka specifičnosti skrining testa. Lažno-pozitivni rezultati se mogu očekivati nekoliko dana nakon obustave leka venlafaksin. Testovima kao što su gasna hromatografija/spektrometrija može se potvrditi, odnosno napraviti razlika između prisustva venlafaksina i fenciklidina i amfetamina.

Lek Alventa sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukožno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### **Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)**

#### **Ireverzibilni neselektivni MAOI**

Venlafaksin se ne sme primenjivati u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Venlafaksin se ne sme uvoditi u terapiju najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI. Primena venlafaksina se mora ukinuti najmanje 7 dana pre početka terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### **Reverzibilni, selektivni inhibitori MAO-A (moklobemid)**

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, kombinacija venlafaksina sa reverzibilnim selektivnim MAOI, kao što je moklobemid se ne preporučuje. Nakon terapije reverzibilnim inhibitorima MAO, terapija venlafaksinom može se započeti u periodu kraćem od 14 dana. Preporučuje se prekid primene venlafaksina najmanje 7 dana pre početka terapije reverzibilnim MAOI (videti odeljak 4.4).

#### **Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)**

Antibiotik linezolid je slabi reverzibilni i neselektivni MAO inhibitor i ne treba ga davati pacijentima koji se leče venlafaksinom (videti odeljak 4.4).

Ozbiljna neželjena dejstva su zabeležena kod pacijenata kod kojih je nedavno prekinuta terapija lekovima MAOI grupe i započeta terapija venlafaksinom, ili kod onih kod kojih je nedavno prekinuta terapija venlafaksinom pre uvođenja terapije MAO inhibitorima. Ove reakcije su uključivale tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo lica, vrtoglavicu i hipertermiju sa simptomima sličnim neuroleptičkom malignom sindromu, konvulzije i smrt.

### **Serotoninski sindrom**

Kao i sa drugim serotonergičnim lekovima, serotoninski sindrom, stanje koje je potencijalno opasno po život, može da se javi u toku terapije venlafaksinom, naročito kod istovremene primene drugih lekova koji mogu da utiču na serotonergični neurotransmitterski sistem (uključujući triptane, lekove SSRI, SNRIs, triciklične antidepresive, amfetamine, litijum, sibutramin, tramadol ili kantarion [*Hypericum perforatum*], opioide (npr. buprenorfin, fentanil i njegovi analozi, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), sa lekovima koji smanjuju metabolizam serotonina (kao što su lekovi MAOI grupe npr. metilensko plavo) ili sa prekursorima serotonina (kao što su suplementi triptofana) ili antipsihotika odnosno drugih dopaminskih antagonista (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Ako je klinički neophodna istovremena terapija venlafaksina i nekog leka koji pripada SSRI ili SNRI grupi ili agonistom serotoninskih receptora (triptan), savetuje se pažljivo praćenje pacijenata, posebno na početku terapije i prilikom povećavanja doze. Ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina sa prekursorima serotonina (kao što su suplementi triptofana) (videti odeljak 4.4).

### **Lekovi koji deluju na CNS**

Rizik od primene venlafaksina u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju na CNS još uvek nije sistemski evaluiran. U skladu sa tim, savetuje se oprez ako je neophodno istovremeno primenjivati venlafaksin sa tim lekovima.

### **Etanol**

Pacijente treba savetovati da ne koriste alkohol, s obzirom na njegove efekte na CNS-u i potencijal kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja, kao i mogućnosti da stupi u interakciju sa venlafaksinom i dovede do neželjenih efekata, kao što je depresija CNS-a

### **Lekovi koji produžavaju QT interval**

Rizik od produženja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) povećan je prilikom istovremene primene lekova koji produžavaju QTc interval. Istovremenu primenu ovih lekova treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Ovo se odnosi na sledeće klase lekova:

- antiaritmici grupe Ia i III (npr. hinidin, amjodaron, sotalol, dofetilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin)
- neki makrolidi (npr. eritromicin)
- neki antihistaminici
- neki hinolonski antibiotici (npr. moksifloksacin)

S obzirom na to da ovaj spisak nije konačan, potrebno je izbegavati istovremenu primenu i sa drugim lekovima za koje je poznato da značajno produžavaju QT interval.

### **Uticaj drugih lekova na venlafaksin**

#### **Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)**

U farmakokinetičkom ispitivanju sa ketokonazolom sa brzim (engl. *extensive metabolisers*, EM) i sporim metabolizerima (engl. *poor metabolisers*, PM) CYP2D6 javila se veća PIK vrednost za venlafaksin (70% i 21% kod CYP2D6 PM i EM ispitanika, tim redosledom) i za O-demetilvenlafaksin (33% i 23% kod CYP2D6 PM i EM ispitanika, tim redosledom) nakon primene ketokonazola. Istovremena primena inhibitora CYP3A4 (npr. atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina, može da poveća koncentraciju venlafaksina i O-demetilvenlafaksina. Zbog toga se savetuje oprez kada terapija obuhvata istovremenu primenu inhibitora CYP3A4 i venlafaksina.

### **Uticaj venlafaksina na druge lekove**

#### **Litijum**

Može se javiti serotoninski sindrom prilikom istovremene primene venlafaksina i litijuma (videti



„Serotoninski sindrom“).

### **Diazepam**

Venlafaksin ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i njegovog aktivnog metabolita, demetildiazepama. Izgleda da diazepam ne utiče na farmakokinetiku ni venlafaksina ni O-demetilvenlafaksina. Nije poznato da li postoje farmakokinetičke i/ili farmakodinamske interakcije sa drugim benzodiazepinima.

### **Imipramin**

Venlafaksin nije uticao na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Uočeno je dozno-zavisno povećanje PIK vrednosti 2-OH-desipramin 2,5 do 4,5 puta, kada je primenjivana dnevna doza venlafaksina od 75 mg do 150 mg. Imipramin nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i O-demetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat. Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene venlafaksina i imipramina.

### **Haloperidol**

Farmakokinetičke studije sa haloperidolom su pokazale smanjenje od 42% ukupnog klirensa nakon oralne primene, povećanje od 70% PIK vrednosti i povećanje od 88% za  $C_{max}$ , ali nije bilo promene poluvremena eliminacije. To treba uzeti u obzir kod pacijenata koji se istovremeno leče haloperidolom i venlafaksinom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

### **Risperidon**

Venlafaksin je povećao PIK vrednost risperidona za 50%, ali nije značajnije izmenio farmakokinetički profil ukupnog aktivnog udela (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

### **Metoprolol**

Istovremena primena venlafaksina i metoprolola kod zdravih dobrovoljaca u ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, za oba leka, dovela je do povećanja koncentracije metoprolola u plazmi za približno 30-40% bez promene koncentracije u plazmi njegovog aktivnog metabolita,  $\alpha$ -hidroksimetoprolola. Klinički značaj ovog nalaza kod hipertenzivnih pacijenata nije poznat. Metoprolol nije izmenio farmakokinetički profil venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita, O-demetilvenlafaksina. Neophodan je oprez pri istovremenoj primeni venlafaksina i metoprolola.

### **Indinavir**

Farmakokinetičke studije su pokazale povećanje od 28% vrednosti PIK i smanjenje od 36% vrednosti  $C_{max}$  za indinavir. Indinavir nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i O-demetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

### ***Efekte venlafaksina na druge lekove metabolizovane citohrom P450 izoenzimima***

*In vivo* studije pokazuju da je venlafaksin relativno slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin nije inhibirao CYP3A4 (alprazolam i karbamazepin), CYP1A2 (kofein) i CYP2C9 (tolbutamid) ili CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

### ***Oralni kontraceptivi***

U post-marketinškim ispitivanjima, prijavljene su neželjene trudnoće kod pacijentkinja koje su koristile oralne kontraceptive i kombinaciji sa venlafaksinom. Nema jasnih dokaza da su te trudnoće rezultat interakcije leka sa venlafaksinom. Nije izvođena studija interakcije sa hormonskim kontraceptivnim sredstvima.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primeni venlafaksina kod trudnica.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Venlafaksin se kod trudnica sme primenjivati samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni

rizik.

Opservacioni podaci ukazuju na (manje od dvostruko) povećan rizik od postpartalnih krvarenja nakon izloženosti SSRI/SNRI u toku jednog meseca pre porođaja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Kao i kod drugih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI/SNRI), mogu se javiti simptomi obustave primene leka, kod novorođenčadi ako je trudnica uzimala venlafaksin do porođaja ili neposredno pre porođaja. Kod nekih novorođenih beba koje su u kasnom trećem tromesečju bile izložene venlafaksinu razvile su se komplikacije koje su zahtevale hranjenje pomoću sonde, primenu asistiranu ventilacije ili produženu hospitalizaciju. Ovakve komplikacije mogu nastati odmah nakon porođaja.

Epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba lekova SSRI grupe u trudnoći, naročito u kasnoj trudnoći, može da dovede do povećanja rizika od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN). Iako nije bilo studija koje su ispitivale povezanost PPHN sa terapijom lekovima SNRI grupe, ne može se isključiti potencijalni rizik sa lekom Alventa, uzimajući u obzir povezani mehanizam delovanja (inhibicija i ponovno preuzimanje serotonina).

Sledeći simptomi se mogu primetiti kod novorođenčadi ako je majka koristila lekove SSRI/SNRI grupe u odmakloj trudnoći: razdražljivost, tremor, hipotonija, neprestani plač i problemi sa sisanjem ili spavanjem. Ovi simptomi se mogu javiti ili usled serotonergičkih efekata venlafaksina ili usled izloženosti leku. U većini slučajeva ove komplikacije su bile primećene neposredno ili u roku od 24 sata nakon porođaja.

#### Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit, O-demetilvenlafaksin, se izlučuju u majčino mleko. U postmarketinškom periodu kod dece koje su dojile majke lečene venlafaksinom, prijavljeni su razdražljivost, plakanje i poremećaji spavanja. Simptomi slični simptomima obustave terapije venlafaksinom takođe su bili zabeleženi nakon prekida dojenja. Ne može se isključiti rizik za odojče. Stoga, odluka o prekidu/nastavku dojenja ili prekidu/nastavku terapije venlafaksinom, treba da se donese nakon razmatranja koristi od dojenja za dete i koristi od terapije venlafaksinom za majku.

#### Plodnost

Uočena je smanjena plodnost kod mužjaka i ženki pacova koji su bili izloženi O-demetilvenlafaksinu. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat (videti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Svaki psihoaktivni lek može smanjiti sposobnost razmišljanja, rasuđivanja kao i motorne sposobnosti. Stoga, svi pacijenti koji uzimaju venlafaksin moraju biti upozoreni da lek može uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije koje su prijavljivane kao veoma česte ( $>1/10$ ) u kliničkim ispitivanjima su mučnina, suvoća usta, glavobolja i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u nastavku teksta prema klasi sistema organa i učestalosti, a prikazane su prema opadajućoj ozbiljnosti sa medicinskog aspekta u okviru svake kategorije učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način:

- veoma često ( $\geq 1/10$ ),
- često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),

- retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ),
- veoma retko ( $< 1/10000$ ),
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

| Klasa sistema organa              | Veoma često                                      | Često   | Povremeno   | Retko  | Veoma retko                    | Nepoznata učestalost   |
|-----------------------------------|--|---|---|--|--------------------------------|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  |   |   | Agranulocitoza*, aplastična anemija*, pancitopenija*, neutropenija*                  | Trombocitopenija*              |  |
| Poremećaji imunskog sistema       |  |   |   | Anafilaktička reakcija*  |                                |  |
| Endokrini poremećaji              |  |   |   | Neadekvatna sekrecija antidiuretičkog hormona*                                       | Povećane vrednosti prolaktina* |  |
| Poremećaji metabolizma i ishrane  |  | Smanjen apetit  |   | Hiponatremija*   |                                |  |
| Psihijatrijski poremećaji         | Nesanica   | Stanje konfuzije, depersonalizacija, neuobičajeni snovi, nervoza, smanjen libido, agitacija*, anorgazmija | Manija, hipomanija, halucinacije, derealizacija, poremećaj orgazma, bruksizam*, apatija | Delirijum  |                                | Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje <sup>a</sup> , agresija <sup>b</sup> |
| Poremećaji nervnog sistema        | Vrtoglavica, glavobolja* <sup>c</sup> , sedacija | Akatizija*, tremor, parestezija, disgeuzija   | Sinkopa, mioklonus, poremećaj ravnoteže*, poremećaj koordinacije*, diskinezija          | Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*, serotoniniski sindrom*, konvulzije, distonija* | Tardivna diskinezija*          |  |
| Poremećaji oka                    |  | Poremećaj vida, poremećaj akomodacije oka, uključujući замуćenje vida, midrijaza                          |   | Glaukom zatvorenog ugla*   |                                |  |
| Poremećaji uha i labirinta        |  | Tinitus*  |   |  |                                | Vertigo  |

|  |  |   |   |  |                     |  |
|--|--|---|---|--|---------------------|--|
| Kardiološki poremećaji                               |  | Tahikardija, Palpitacije*   |   | <i>Torsade de pointes*</i> , ventrikularna tahikardija*, ventrikularna fibrilacija, produženje QT intervala* |                     | Stresna kardiomiopatija (takotsubo kardiomiopatija)* |
| Vaskularni poremećaji                                |  | hipertenzija, naleti vrućine/crvenila                                   | Posturalna hipotenzija, hipotenzija*                                      |  |                     |  |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji  |  | Dispnea*, zevanje   |   | Intersticijalna bolest pluća*, plućna eozinofilija*  |                     |  |
| Gastrointestinalni poremećaji                        | Mučnina, suvoća usta, konstipacija           | Dijareja*, povraćanje   | Gastrointestinalna hemoragija   | Pankreatitis*  |                     |  |
| Hepatobilijarni poremećaji                           |  |   | Izmenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre*                          | Hepatitis*   |                     |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Hiperhidroza* (uključujući i noćno znojenje) | Osip, pruritus*   | Urtikarija*, alopecija*, ekhimoze, angioedem*, reakcija fotosenzitivnosti | <i>Stevens-Johnson-ov sindrom*</i> , toksična epidermalna nekroliza*, multififormni eritem*                  |                     |  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |  | Hipertonija   |   | Rabdomioliza*  |                     |  |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema               |  | Otežan početak mokrenja, retencija urina, polakiurija*                  | Urinarna inkontinencija*  |  |                     |  |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki            |  | Menoragija*, metroragija*, erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije |   |  |                     | Postpartalno krvarenje*d                             |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene         |  | astenija, zamor, jeza*  |   |  | Mukozna hemoragija* |  |

|             |  |   |  |  |                            |  |
|-------------|--|---|--|--|----------------------------|--|
| Ispitivanja |  | Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase, povećan nivo holesterola u serumu |  |  | Produženo vreme krvarenja* |  |
|-------------|--|---|--|--|----------------------------|--|

\*Neželjene reakcije koje su identifikovane u postmarketinškom periodu

<sup>a</sup> Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja su prijavljeni tokom terapije venlafaksinom ili ubrzo nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)

<sup>b</sup> Videti odeljak 4.4

<sup>c</sup> Rezultati objedinjenih kliničkih ispitivanja pokazuju da je učestalost javljanja glavobolje pri primeni venlafaksina slična u odnosu na placebo

<sup>d</sup> Ovaj događaj je prijavljen za lekove iz terapijske grupe SSRI/SNRI (videti odeljke 4.4 i 4.6).

### **Prekid terapije**

Prekid terapije venlafaksinom (naročito ako je naglo) često dovodi do simptoma obustave leka.

Vrtoglavica, poremećaji čula (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vertigo, glavobolja i sindrom gripa, oštećenje vida i hipertenzija predstavljaju najčešće zabeležene reakcije. Obično su ove reakcije blage do umerene i ograničene, međutim, kod nekih pacijenata one mogu biti ozbiljne i/ili trajati duže. Zbog toga, kada terapija venlafaksinom više nije potrebna, savetuje se postepeno ukidanje terapije, smanjivanjem doze. Međutim, kod nekih pacijenata zabeležena je pojava teške agresije i suicidalnih ideja tokom perioda postepenog smanjivanja doze, odnosno prekida terapije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

### **Pedijatrijska populacija**

Uopšteno, profil neželjenih reakcija venlafaksina (u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima) kod dece i adolescenata (od 6 do 17 godina) bio je sličan profilu koji je zabeležen kod odraslih. Kao i kod odraslih, primećeni su smanjen apetit, gubitak telesne mase, povišen krvni pritisak i povećan nivo holesterola u serumu (videti odeljak 4.4).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, kao neželjena reakcija prijavljena je pojava suicidalnih ideja.

Takođe je prijavljena povećana učestalost pojave neprijateljskog ponašanja i samopovređivanja, naročito kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem.

Pre svega, primećene su sledeće neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata: bol u abdomenu, agitacija, dispepsija, ekhimoza, epistaksa i mijalgija.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

U postmarketinškom praćenju leka, predoziranje venlafaksinom bilo je zabeleženo prevashodno u kombinaciji sa alkoholom i/ili drugim lekovima, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće zabeleženi događaji kod predoziranja uključuju tahikardiju, promene u nivou svesti (kreću se od somnolencije do kome), midrijazu, konvulzije i povraćanje. Drugi zabeleženi događaji uključuju promene elektrokardiograma (npr. produžetak QT intervala, blok grane (Hisovog snopa), produžetak QRS (videti odeljak 5.1)), ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju, hipotenziju, hipoglikemiju, vertigo i smrt. Teški simptomi trovanja mogu se javiti kod odraslih osoba nakon uzimanja, približno 3 grama venlafaksina.

Prema objavljenim retrospektivnim studijama, predoziranje venlafaksinom može biti povezano sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda u poređenju sa rizikom primećenim sa SSRI antidepresivima, ali nižim od rizika sa tricikličnim antidepresivima. Epidemiološka ispitivanja su pokazala da pacijenti lečeni venlafaksinom imaju veći faktor rizika za suicid nego pacijenti na SSRI lekovima. Stepem u kojem ovi nalazi o povećanom riziku od smrtnog ishoda mogu biti pripisani toksičnosti venlafaksina pri predoziranju, naspram određenih karakteristika pacijenata lečenih venlafaksinom, nije jasan.

### Terapija

Teško trovanje može zahtevati hitan tretman i praćenje. Stoga, u slučaju sumnje na predoziranje venlafaksinom, potrebno je da hitno kontaktirate *npr. nacionalni centar za kontrolu trovanja, specijalistu za trovanje, na nacionalnom nivou.*

Preporučuju se primena opštih suportivnih i simptomatskih mera; mora se pratiti srčani ritam i vitalni znaci. Kada postoji rizik od aspiracije ne preporučuje se indukovanje emeze. Lavaža želuca može biti indikovana ako se izvrši ubrzo nakon uzimanja hrane ili kod pacijenata kod kojih su prisutni simptomi. Primena aktivnog uglja može da ograniči resorpciju aktivne supstance. Malo je verovatno da forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i supstitucionna transfuzija mogu biti od koristi. Ne postoje specifični antidoti za venlafaksin.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Psihoanaleptici; ostali antidepresivi

**ATC šifra:** N06AX16

### Mehanizam dejstva

Mehanizam antidepresivnog dejstva venlafaksina kod ljudi povezan je sa pojačanjem aktivnosti neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu. U pretkliničkim ispitivanjima pokazano je da su venlafaksin i njegov glavni metabolit, O-demetilvenlafaksin (ODV), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina. Takođe, venlafaksin slabo inhibira preuzimanje dopamina. Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju  $\beta$ -adrenergički odgovor i nakon akutne (jedna doza) i hronične primene. Venlafaksin i ODV su veoma slični po svom celokupnom dejstvu na ponovno preuzimanje neurotransmitera i vezivanju za receptore.

U *in vitro* ispitivanjima, na mozgu pacova, utvrđeno je da venlafaksin praktično nema afinitet za muskarinske, holinergične,  $H_1$ -histaminergične ili  $\alpha_1$ -adrenergičke receptore. Farmakološka aktivnost na ovim receptorima može biti povezana sa različitim neželjenim dejstvima, kao što su antiholinergička, sedativna i kardiovaskularna neželjena dejstva, koja su uočena pri primeni drugih antidepresiva.

Venlafaksin ne deluje inhibitorno na monoaminoooksidazu (MAO).

U *in vitro* studijama pokazano je da venlafaksin gotovo nema afinitet za receptore osetljive na opijate ili

benzodiazepine.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### **Epizode velike depresije**

Efikasnost venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem u dozama od 375 mg dnevno, u terapiji epizoda velike depresije, pokazana je u pet randomizovanih, dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih, kratkotrajnih studija koje su trajale od 4 do 6 nedelja. Efikasnost venlafaksina sa produženim oslobađanjem, u terapiji epizoda velike depresije, ustanovljena je u dve placebo-kontrolisane, kratkotrajne studije u trajanju od 8-12 nedelja, sa dozama od 75 do 225 mg dnevno.

Efikasnost venlafaksina sa produženim oslobađanjem (75, 150 ili 225 mg) u održavanju antidepresivnog odgovora pokazana je u jednoj dugotrajnoj studiji u kojoj su odrasli ambulantni pacijenti, koji su tokom 8-nedeljnog otvorenog perioda studije odgovorili na terapiju venlafaksinom sa produženim oslobađanjem, bili randomizovani ili da nastave terapiju sa istom dozom venlafaksina ili da uzimaju placebo, tokom perioda od 26 nedelja radi praćenja pojave relapsa.

U drugoj dugotrajnoj studiji, utvrđena je efikasnost venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem u prevenciji rekurencije depresivnih epizoda tokom perioda od 12 meseci u placebo-kontrolisanoj, dvostruko-slepoj kliničkoj studiji na odraslim ambulantskim pacijentima sa rekurentnim epizodama velike depresije koji su odgovorili na terapiju venlafaksinom (100 do 200 mg dnevno, podeljeno u dve doze) tokom poslednje depresivne epizode.

#### **Generalizovani anksiozni poremećaj**

Efikasnost venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem u terapiji generalizovanog anksioznog poremećaja ustanovljena je kod odraslih ambulantskih pacijenata u: dve 8-nedeljne, placebo-kontrolisane studije sa fiksnim dozama leka (75 do 225 mg/dan), jednoj 6-mesečnoj, placebo-kontrolisanoj studiji sa fiksnim dozama leka (75 do 225 mg/dan) i jednoj 6-mesečnoj, placebo-kontrolisanoj studiji sa fleksibilnim dozama leka (37,5; 75 i 150 mg/dan).

Iako je bilo dokaza o superiornosti u odnosu na placebo i za dozu od 37,5 mg/dan, sa ovom dozom nije pokazana konzistentnost u efikasnosti kao većim dozama venlafaksina.

#### **Socijalni anksiozni poremećaj**

Efikasnost kapsula venlafaksina sa produženim oslobađanjem u terapiji socijalnog anksioznog poremećaja ustanovljena je kod odraslih ambulantskih pacijenata u četiri multicentrične, dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije, sa paralelnim grupama i fleksibilnim dozama leka, u trajanju od 12 nedelja i jednoj dvostruko-slepoj placebo-kontrolisanoj studiji, sa paralelnim grupama i fiksnim/fleksibilnim dozama leka u trajanju od 6 meseci. Pacijenti su dobijali doze u rasponu od 75 do 225 mg/dan. Nije bilo dokaza o bilo kakvoj većoj efikasnosti u grupi koja je dobijala doze od 150 do 225 mg/dan u poređenju sa grupom koja je bila na dozi od 75 mg/dan u 6-mesečnoj studiji.

#### **Panični poremećaj**

Efikasnost venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem u terapiji paničnog poremećaja ustanovljena je u dve multicentrične, dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije u trajanju od 12 nedelja, kod odraslih ambulantskih pacijenata sa paničnim poremećajem, sa agorafobijom ili bez nje. Početna doza u ovim studijama iznosila je 37,5 mg/dan tokom 7 dana. Pacijenti su zatim dobijali fiksne doze od 75 ili 150 mg/dan u jednoj studiji i 75 ili 225 mg/dan u drugoj studiji.

Efikasnost u lečenju paničnog poremećaja ustanovljena je takođe i u jednoj dugotrajnoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji sa paralelnim grupama, u kojoj je ispitivana dugoročna bezbednost, efikasnost i prevencija relapsa kod odraslih ambulantskih pacijenata koji su odgovorili na terapiju tokom otvorene faze studije. Pacijenti su nastavili da uzimaju istu dozu venlafaksina sa produženim oslobađanjem koju su uzimali na kraju otvorene faze studije (75, 150 ili 225 mg).

#### **Elektrofiziologija srca**

U studiji posvećenoj QTc intervalu kod zdravih pacijenata, venlafaksin nije produžio QT interval do klinički značajnog stepena u supratherapijskoj dozi od 450 mg/dan (dat kao 225 mg dva puta dnevno). Međutim,

prijavljeni su postmarketinški slučajevi produženja QTc intervala/TdP i ventrikularnih aritmija, pogotovo kod predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženja QTc intervala/TdP (videti odeljke 4.4, 4.8 i 4.9).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Venlafaksin se intenzivno metaboliše, primarno do aktivnog metabolita, O-desmetilvenlafaksina (ODV). Srednje vrednosti  $\pm$  SD poluvremena eliminacije venlafaksina i ODV iz plazme iznose, redom,  $5\pm 2$ , odnosno  $11\pm 2$  sata. Ravnotežne (*steady state*) koncentracije venlafaksina i ODV postižu se tokom 3 dana primene oralne višedozne terapije. Farmakokinetika venlafaksina i ODV je linearna u doznom opsegu od 75 mg do 450 mg/dan.

### Resorpcija

Najmanje 92% venlafaksina se resorbuje nakon pojedinačne oralne doze venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 40% do 45% zahvaljujući presistemskom metabolizmu. Nakon primene venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem, maksimalne koncentracije venlafaksina i ODV u plazmi postižu se, redom, za 2, odnosno 3 sata. Nakon primene venlafaksin kapsula sa produženim oslobađanjem, maksimalne koncentracije venlafaksina i ODV u plazmi postižu se tokom, redom, 5,5 sati, odnosno 9 sati. Nakon primene istih dnevnih doza venlafaksina u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem i u obliku kapsule sa produženim oslobađanjem, pokazano je da se sa kapsulom venlafaksina sa produženim oslobađanjem postiže manja brzina resorpcije, ali isti stepen resorpcije kao sa tabletom venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem. Hrana ne utiče na bioraspoloživost venlafaksina i ODV.

### Distribucija

Venlafaksin i ODV, u terapijskim koncentracijama, minimalno se vezuju za proteine humane plazme (27% odnosno 30%). Nakon intravenske primene, volumen distribucije venlafaksina u ravnotežnom stanju iznosi  $4,4\pm 1,6$  L/kg.

### Biotransformacija

Venlafaksin podleže intenzivnom metabolizmu u jetri. U *in vitro* i *in vivo* studijama pokazano je da se venlafaksin metaboliše do svog glavnog aktivnog metabolita, ODV, putem CYP2D6. U *in vitro* i *in vivo* studijama pokazano je da se venlafaksin u manjoj meri metaboliše do manje aktivnog metabolita, N-demetilvenlafaksina, putem CYP3A4. U *in vitro* i *in vivo* studijama pokazano je da je venlafaksin slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, niti CYP3A4.

### Eliminacija

Venlafaksin i njegovi metaboliti se izlučuju primarno putem bubrega. Oko 87% doze venlafaksina se izluči urinom u roku od 48 sati u vidu nepromenjenog venlafaksina (5%), nekonjugovanog ODV (29%), konjugovanog ODV (26%) ili drugih manje značajnih neaktivnih metabolita (27%). Prosečne vrednosti  $\pm$  SD klirensa venlafaksina i ODV u ravnotežnom stanju iznose, redom,  $1,3\pm 0,6$  L/h/kg odnosno  $0,4\pm 0,2$  L/h/kg.

## Posebne populacije

### ***Starost i pol***

Starost i pol pacijenta nemaju značajnijeg uticaja na farmakokinetiku venlafaksina i ODV.

### ***Brzi/spori CYP2D6 metabolizeri***

Koncentracije venlafaksina u plazmi su veće kod sporih CYP2D6 metabolizera u odnosu na brze CYP2D6 metabolizere. Pošto je ukupna izloženost (PIK) venlafaksinu i ODV slična kod brzih i sporih metabolizera, nije potrebno primenjivati različit režim doziranja za ove dve grupe pacijenata.

### ***Oštećenje funkcije jetre***

Kod pacijenata sa stepenom oštećenja funkcije jetre: *Child-Pugh* A (blago oštećenje funkcije jetre) i *Child-Pugh* B (umereno oštećenje funkcije jetre), poluvreme eliminacije venlafaksina i ODV bilo je produženo u odnosu na pacijente sa zdravom jetrom. Klirens venlafaksina i ODV nakon oralne primene bio je smanjen u ovoj grupi pacijenata. Takođe, uočen je visoki stepen varijabilnosti u klirensu leka među pacijentima. Ne postoji dovoljno podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).



### **Oštećenje funkcije bubrega**

Kod pacijenata na dijalizi, poluvreme eliminacije venlafaksina je produženo za oko 180%, a klirens je smanjen za oko 57% u odnosu na pacijente sa zdravim bubrezima, dok je poluvreme eliminacije ODV produženo za oko 142%, a klirens smanjen za oko 56%. Prilagođavanje doze je neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza (videti odeljak 4.2).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U studijama na pacovima i miševima venlafaksin nije pokazao karcinogena svojstva. Venlafaksin nije ispoljio mutagena svojstva u velikom broju *in vitro* i *in vivo* testova.

U studijama ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama (pacovima), zabeleženi su: smanjenje telesne mase mladunaca, povećan broj mrtvorodenih mladunaca i povećana smrtnost mladunaca u prvih pet dana laktacije. Uzrok ovih smrtnih slučajeva nije poznat. Ovi efekti su se javili pri dozama od 30 mg/kg/dan, koje su 4 puta veće od dnevne doze od 375 mg venlafaksina kod ljudi (na osnovu mg/kg). Doza 1,3 puta veća od one koja se primenjuje kod ljudi nije izazvala ove efekte. Potencijalni rizik ovih nalaza za ljude nije poznat.

U studiji u kojoj su mušjaci i ženke pacova bili izloženi O-demetilvenlafaksinu (ODV) uočen je smanjen fertilitet. Izloženost životinja ODV bila je oko 1 do 2 puta veća od izloženosti koja se postiže kod ljudi sa dozom venlafaksina od 375 mg/dan. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Punjenje kapsule:*

- šećerne sfere (saharoza i škrob, kukuruzni)
- hidroksiipropilceluloza (E463)
- povidon
- etilceluloza (E462)
- dibutylsebakat
- talk (E553b)

*Telo i kapa kapsule:*

- želatin (E441)
- gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
- titan-dioksid (E171)
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Alu blister deljiv na pojedinačne doze, koji se sastoji iz PVC/PVDC filma i aluminijske folije, u kome se nalazi 14 kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih (ukupno 28 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Alventa, 75 mg:* 000456203 2023

*Alventa, 150 mg:* 000456212 2023

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 18.03.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.08.2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2024.