

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Argofan 75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Argofan 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Argofan 75 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 84,84 mg venlafaxin-hydrochloridu, což odpovídá 75 mg venlafaxinu.

Argofan 150 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 169,7 mg venlafaxin-hydrochloridu, což odpovídá 150 mg venlafaxinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní tablety o průměru 10 mm (u síly 75 mg) nebo o průměru 11 mm (u síly 150 mg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba depresivních epizod.
- K prevenci recidivy depresivních epizod.
- Léčba generalizované úzkostné poruchy.
- Léčba sociální úzkostné poruchy.
- Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní epizody

Doporučená zahajovací dávka venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním je 75 mg/den podaná jednou denně. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku venlafaxinu zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek má být provedeno v intervalu 2 týdnů nebo v intervalech delších. V klinicky odůvodněných případech, s ohledem na závažnost symptomů, lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které však nemají být kratší než 4 dny.

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

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

prevence recidivy depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidivy MDE stejná jako dávka užívaná k léčení stávající epizody. Podávání antidepresivních léčivých přípravků má pokračovat nejméně ještě 6 měsíců po dosažení remise.

Generalizovaná úzkostná porucha

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

Kvůli riziku nežádoucích účinků, souvisejících s dávkou, by zvýšení dávky mělo být provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Sociální úzkostná porucha

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

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

Kvůli riziku nežádoucích účinků souvisejících s dávkou by zvýšení dávky mělo být provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Panická porucha

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

Kvůli riziku nežádoucích účinků souvisejících s dávkou by zvýšení dávky mělo být provedeno až po klinickém vyhodnocení (viz bod 4.4). Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Léčba by měla být pravidelně přehodnocována případ od případu.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Použití venlafaxinu u dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Kontrolované klinické studie u dětí a dospívajících s depresivní poruchou neprokázaly účinnost a nepodporují podávání venlafaxinu těmto skupinám pacientů (viz bod 4.4 a bod 4.8).

Účinnost a bezpečnost venlafaxinu u jiných indikací u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné dávku snížit o 50 %. Vzhledem k interindividuální variabilitě clearance může vzniknout potřeba upravit dávkování individuálně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Doporučuje se opatrnost a mělo by se uvažovat o snížení dávky o více než 50 %. Měl by se zvážit potenciální přínos léčby proti jejím rizikům u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Třebaže u pacientů s renálním poškozením s rychlostí glomerulární filtrace (GFR) mezi 30-70 ml/min není nutné měnit dávkování, doporučuje se opatrnost. U pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) má být dávka venlafaxinu snížena o 50 %.

Interindividuální variabilita clearance u těchto pacientů si však může vyžádat individuální dávkování.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení podávání venlafaxinu

Přípravek se nemá náhle vysazovat. Při ukončení léčby venlafaxinem by měly být dávky postupně snižovány po dobu minimálně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8.). Nicméně čas potřebný k postupnému snižování dávky a míra snížení dávky může záviset na dávce, délce léčby a individuální odpovědi pacienta. U některých pacientů může být zapotřebí přípravek vysazovat velmi pomalu v průběhu měsíců i déle. Při výskytu nepříjemných nežádoucích účinků po snížení dávky nebo po ukončení léčby je třeba zvážit opětovné podávání dosud předepisované dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, avšak v pomalejším tempu.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním se doporučuje užívat s jídlem, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí polykat celé, zapíjet tekutinou a nesmí se dělit, drtit, žvýkat ani rozpouštět.

Pacienti léčení tabletami venlafaxinu s okamžitým uvolňováním mohou být převedeni na tablety venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v nejbližší ekvivalentní denní dávce. Např. tablety venlafaxinu 37,5 mg dvakrát denně mohou být nahrazeny tabletami venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním 75 mg jednou denně. Může být potřebná individuální úprava dávkování.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Předávkování

Pacienti mají být poučeni, aby nekonzumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS (bod 4.5). Předávkování venlafaxinem bylo hlášeno převážně v kombinaci s alkoholem a/nebo s jinými léčivými přípravky, včetně případů s fatálními následky (bod 4.9).

Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správným léčebným postupem, aby se snížilo riziko předávkování (viz bod 4.9).

Suicidium/suicidální myšlenky a klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do dosažení signifikantní remise. Vzhledem k tomu, že zlepšení nemusí nastat v prvních několika týdnech léčby, mají být pacienti pečlivě

sledování až do dosažení klinického zlepšení. Podle obecných klinických zkušeností se riziko suicidia může v raných stádiích uzdravení zvýšit.

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

Je známo, že u pacientů s anamnézou příhod souvisejících se sebevraždou nebo u pacientů se signifikantním stupněm sebevražedných představ před zahájením léčení je vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a tito pacienti by měli být v průběhu léčení pečlivě sledováni. Souhrnná analýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivními léčivými u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala, že antidepresiva v porovnání s placebem zvyšují riziko suicidálního chování u pacientů mladších než 25 let.

Terapie má být doprovázena přísným sledováním pacientů, hlavně těch, u kterých je riziko vysoké, a to zvláště na začátku léčby a při zvyšování dávky. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledovat, zda se neobjevují jakékoliv známky klinického zhoršení, suicidální chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování a v případě přítomnosti těchto symptomů vyhledat ihned lékařskou pomoc.

Pediatrická populace

Přípravek Argofan se nemá podávat dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. V klinických studiích s antidepresivou u dětí a dospívajících bylo suicidální chování (suicidální pokusy a suicidální myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a zlost) častěji pozorováno ve skupině pacientů léčených antidepresivou než ve skupině, která dostávala placebo. Pokud je přesto na základě klinické potřeby léčba indikována, měl by být pacient pečlivě sledován, zda se u něj neobjevují příznaky sebevražedného chování. Navíc u dětí a dospívajících chybí dlouhodobé údaje o bezpečnosti týkající se růstu, dospívání a kognitivního a behaviorálního vývoje.

Serotoninový syndrom

Podobně jako u jiných serotonergních látek se může v průběhu léčení venlafaxinem vyskytnout serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zvláště při souběžném podávání s jinými léčivými, ovlivňujícími serotoninergní neurotransmiterový systém (včetně triptanů, SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv, amfetaminů, lithia, sibutraminu, třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*], opioidů [např. buprenorfinu, fentanylu a jeho analogů, tramadolu, dextromethorfanu, tapentadolu, pethidinu, methadonu a pentazocinu]), s léčivými látkami, které ovlivňují metabolismus serotoninu, jako jsou inhibitory MAO (např. methylenová modř), s prekurzory serotoninu (jako doplňky stravy s obsahem tryptofanu) nebo s antipsychotiky nebo jinými antagonisty dopaminu (viz bod 4.3 a 4.5).

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny mentálního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), vegetativní labilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární změny (např. hyperreflexie, nekoordinace) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě se může podobat neuroleptickému malignímu syndromu (NMS), který zahrnuje hypertermii, ztuhlost svalů, autonomní nestabilitu s možností rychlého kolísání životních funkcí a změn mentálního stavu.

Je-li klinicky indikována souběžná léčba venlafaxinem spolu s jinými látkami, které mohou ovlivnit serotoninergní a/nebo dopaminergní neurotransmiterový systém, je doporučeno pečlivé sledování pacienta, zejména během období zahájení léčby a zvyšování dávkování.

Současné užívání venlafaxinu s jinými prekurzory serotoninu (jako jsou doplňky stravy s obsahem tryptofanu) není doporučeno.

Glaukom s uzavřeným úhlem

Při podávání venlafaxinu byla pozorována mydriáza. Doporučuje se pečlivě monitorovat pacienty se zvýšeným nitroočním tlakem a pacienty s rizikem glaukomu s uzavřeným komorovým úhlem.

Krevní tlak

Po podávání venlafaxinu bylo často pozorováno zvýšení krevního tlaku závislé na dávce. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny některé případy těžké hypertenze, které vyžadovaly okamžitou léčbu. Všichni pacienti by měli být pečlivě vyšetřeni na vysoký krevní tlak a preexistující hypertenze by měla být upravena před zahájením podávání venlafaxinu. Pacientům má být pravidelně měřen krevní tlak po zahájení léčby a po každém zvýšení dávky. Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých by zvýšení krevního tlaku mohlo zhoršit jejich současný zdravotní stav, např. u pacientů s poškozením srdeční funkce.

Srdeční frekvence

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

Kardiovaskulární choroba a riziko arytmií

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

Po uvedení přípravku na trh byly při podávání venlafaxinu, zvláště při předávkování nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory k prodloužení QT intervalu nebo torsade de pointes zjištěny případy prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, ventrikulární tachykardie a fatální arytmií. U pacientů s vysokým rizikem závažné srdeční arytmií nebo prodloužení QT intervalu je proto třeba před předepsáním venlafaxinu zvážit rizika a přínosy terapie (viz bod 5.1).

Křeče

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

Hyponatremie

Při podávání venlafaxinu se mohou vyskytnout případy hyponatremie a/nebo syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Tyto byly nejčastěji hlášeny u pacientů trpících objemovou deplecí nebo u dehydratovaných pacientů. Vyšší riziko této příhody může být u starších pacientů, pacientů užívajících diuretika a pacientů s objemovou deplecí.

Abnormální krvácení

Léčivé přípravky, které snižují zpětné vychytávání serotoninu, mohou vést ke snížené funkci krevních destiček. Případy krvácení v důsledku užívání SSRI a SNRI sahaly od ekchymóz, hematomů, epistaxe a petechií až po gastrointestinální a život ohrožující krvácení. SSRI/SNRI, včetně venlafaxinu, mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

U pacientů užívajících venlafaxin může být zvýšené riziko krvácení. Podobně jako jiné inhibitory zpětného vychytávání serotoninu má být i venlafaxin podáván s opatrností pacientům predisponovaným ke krvácení, včetně pacientů léčených antikoagulancii a inhibitory krevních destiček.

Hladina cholesterolu v séru

U 5,3 % pacientů léčených venlafaxinem a u 0,0 % pacientů léčených placebem bylo zaznamenáno klinicky významné zvýšení hladiny cholesterolu v séru v minimálně 3měsíčních placebem kontrolovaných klinických studiích. V průběhu dlouhodobé léčby je třeba pamatovat na měření hladin cholesterolu v séru.

Současné podávání s látkami snižujícími tělesnou hmotnost

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

Mánie/hypománie

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

Agresivita

U některých pacientů, kteří dostávali antidepresiva včetně venlafaxinu, se může vyskytnout agresivita. Ta byla zjištěna po zahájení léčby, změnách dávky a po ukončení léčby. Podobně jako ostatní antidepresiva by měl být venlafaxin používán opatrně u pacientů s agresivitou v anamnéze.

Ukončení léčby

Je známo, že se u antidepresiv objevují příznaky z vysazení, které někdy mohou být zdlouhavé a závažné. Při změnách dávkovacího režimu včetně ukončení léčby byly u pacientů pozorovány případy sebevraždy/sebevražedných myšlenek a agresivity. Proto je zapotřebí pacienty při snižování dávky nebo ukončování léčby pečlivě monitorovat (viz výše v bodě 4.4 – Suicidium/suicidální myšlenky a klinické zhoršení a Agresivita). Při ukončení léčby jsou symptomy z vysazení časté, zvláště pokud je ukončení léčby náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s ukončením léčby (při postupném snižování dávek a poté) vyskytly u přibližně 31 % pacientů léčených venlafaxinem a u 17 % pacientů užívajících placebo.

Riziko symptomů z vysazení může záviset na mnoha faktorech, včetně doby trvání léčby, podávané dávky a rychlosti snižování dávek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou závratě, poruchy smyslů (včetně parestázie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, bolest hlavy, poruchy vidění a hypertenze. Obecně jsou tyto symptomy mírného až středního stupně, avšak u některých pacientů mohou být těžkého stupně. Obvykle se vyskytnou do několika dnů po ukončení léčby, ale existují velmi vzácná hlášení takových symptomů u pacientů po náhodném vynechání dávky. Obecně vzato, tyto symptomy vymizí samy, a to obvykle do 2 týdnů, ačkoli u některých jedinců mohou přetrvávat (2-3 měsíce nebo déle). Proto se při ukončování léčby doporučuje postupné snižování dávky venlafaxinu po dobu několika týdnů nebo měsíců, podle potřeby pacienta (viz bod 4.2). U některých pacientů může vysazování trvat měsíce i déle.

Sexuální dysfunkce

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

Akatizie/psychomotorický neklid

Užívání venlafaxinu bylo spojeno s rozvojem akatizie charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou pohybu, která je často doprovázena neschopností sedět či stát v klidu. Tyto příznaky se nejčastěji objevují během několika prvních týdnů léčby. U pacientů, kteří mají tyto symptomy, může být zvýšení dávky škodlivé.

Sucho v ústech

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

Diabetes

U pacientů s diabetem, může léčba přípravky SSRI nebo venlafaxinem ovlivnit glykemii. Možná bude potřeba upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Interakce s laboratorními testy

U pacientů léčených venlafaxinem byly hlášeny falešně pozitivní imunologické testy moči na fencyklidin (PCP) a amfetamin. Toto je způsobeno nedostatkem specifity testů. Falešně pozitivní testy mohou být očekávány několik dní po ukončení léčby venlafaxinem. Potvrzující testy jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie odliší venlafaxin od PCP a amfetaminu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní neselektivní IMAO

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

Reverzibilní, selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

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

Reverzibilní, neselektivní IMAO (linezolid)

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

U pacientů, kteří ukončili užívání IMAO a ihned zahájili užívání venlafaxinu nebo u těch, kteří ukončili užívání venlafaxinu před zahájením užívání IMAO, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Tyto účinky zahrnovaly tremor, myoklonii, pocení, nauzeu, zvracení, náhlé zrudnutí/návaly horka, závratě a hypertermii s příznaky podobnými neuroleptickému malignímu syndromu, křeče a smrt.

Serotoninový syndrom

Podobně jako u jiných serotoninergních látek se může v průběhu léčení venlafaxinem vyskytnout serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující onemocnění, zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotoninergní neurotransmiterový systém (např. triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva, amfetaminy, lithium, sibutramin, rostlina třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], opioidy [např. buprenorfin, fentanyl a jeho analogy, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidin, methadon a pentazocin]), s léčivými přípravky narušujícími metabolismus serotoninu (včetně IMAO, např. methylenová modř), nebo s prekurzory serotoninu (např. potravinové doplňky s obsahem tryptofanu) nebo s antipsychotiky či jinými antagonisty dopaminu (viz body 4.3 a 4.4).

V případě, že souběžné léčení s venlafaxinem a SSRI, SNRI, buprenorfinem nebo s agonisty serotoninového receptoru (triptan) je klinicky oprávněné, doporučuje se pečlivě sledovat pacienta zvláště v úvodu terapie a při zvyšování dávek. Souběžné podávání venlafaxinu s prekurzory serotoninu (např. potravinové doplňky s obsahem tryptofanu) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Látky ovlivňující CNS

Riziko podávání venlafaxinu v kombinaci s jinými látkami ovlivňujícími CNS nebylo systematicky hodnoceno. Proto se při podávání venlafaxinu v kombinaci s jinými léky ovlivňujícími CNS doporučuje opatrnost.

Ethanol

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

Léky, které prodlužují QT interval

Při současném užívání s ostatními léky, které prodlužují QT interval, je zvýšené riziko vzniku prodloužení QT intervalu a/nebo ventrikulární arytmie (např. torsade de pointes). Současnému podávání takovýchto léků je třeba se vyhnout (viz bod 4.4).

Relevantní lékové skupiny zahrnují:

- antiarytmika třídy Ia a III (např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin)
- některé makrolidy (např. erythromycin)
- některá antihistaminika
- některá chinolová antibiotika (např. moxifloxacin)

Seznam výše není úplný a je třeba se vyhnout i jednotlivým dalším lékům, o kterých je známo, že významným způsobem prodlužují QT interval.

Účinek jiných léčivých přípravků na venlafaxin

Ketokonazol (inhibitor CYP 3A4)

Farmakokinetická studie s ketokonazolem u rychlých (EM) a pomalých (PM) metabolizátorů CYP 2D6 vedla k vyšší AUC venlafaxinu (o 70 %, resp. 21 %) a O-desmethylvenlafaxinu (o 33 %, resp. 23 %) po podání ketokonazolu. Souběžné podávání inhibitorů CYP 3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin) a venlafaxinu může zvýšit hladiny venlafaxinu a O-desmethylvenlafaxinu. Proto je třeba opatrnosti, pokud pacientova léčba obsahuje inhibitor CYP 3A4 souběžně s venlafaxinem.

Účinek venlafaxinu na jiné léčivé přípravky

Lithium

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

Diazepam

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

Imipramin

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

Haloperidol

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

Risperidon

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

Metoprolol

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

Indinavir

Farmakokinetická studie s indinavirem prokázala snížení AUC indinaviru o 28 % a snížení $C_{\max}$ indinaviru o 36 %. Indinavir neovlivnil farmakokinetiku venlafaxinu a O-desmethylvenlafaxinu. Klinický význam této interakce není znám.

Léčiva metabolizovaná isoenzymy cytochromu P450

Studie *in vivo* ukazují, že venlafaxin je relativně slabý inhibitor CYP2D6.

Venlafaxin *in vivo* neinhiboval CYP3A4 (alprazolam a karbamazepin), CYP1A2 (kofein), CYP2C9 (tolbutamid) ani CYP2C19 (diazepam).

Hormonální antikoncepce

Po uvedení na trh byla hlášena nechtěná těhotenství u uživatelů hormonální antikoncepce, pokud byl současně užíván venlafaxin. Neexistuje však jasný důkaz, že k otěhotnění došlo důsledkem lékové interakce s venlafaxinem. Nebyla provedena žádná interakční studie s hormonálními kontraceptivy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Podobně jako u jiných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI/SNRI) mohou se u novorozenců vyskytnout příznaky z vysazení, pokud byl venlafaxin podáván až do narození nebo vysazen krátce před ním. Někteří novorozenci vystaveni účinkům venlafaxinu koncem třetího trimestru měli komplikace vyžadující výživu sondou, podporu dýchání nebo prodlouženou hospitalizaci. Takové komplikace mohou vzniknout ihned po porodu.

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

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI v těhotenství, zejména v pozdním těhotenství, může zvýšit riziko perzistentní plicní hypertenze novorozenců (PPHN). I když žádné studie nezkoumaly spojitost PPHN a léčbu SNRI, toto potenciální riziko nelze ve spojitosti s venlafaxinem vyloučit, bereme-li v úvahu podobný mechanismus účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu).

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

Kojení

Venlafaxin a jeho účinný metabolit O-desmethylvenlafaxin se vylučují do mateřského mléka. Ve studiích po uvedení na trh, provedených na kojencích, byly pozorovány symptomy jako pláč, podrážděnost a abnormality spánkového režimu. Symptomy z vysazení venlafaxinu byly také pozorovány po ukončení kojení. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojených dětí. Proto je třeba rozhodnout, zda pokračovat/ukončit užívání přípravku Argofan, přičemž se bere v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie přípravku Argofan pro matku.

Fertilita

Při pokusech na krysích samcích a samicích, vystavených působení O-desmethylvenlafaxinu, byla zjištěna jejich snížená fertilita. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jakýkoli psychoaktivní lék může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti. Každý pacient léčený venlafaxinem má být proto poučen ohledně ovlivnění schopnosti řídit nebo obsluhovat nebezpečné stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů, podle kategorií četnosti a klesajícího pořadí zdravotní závažnosti v každé kategorii četnosti.

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

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Agranulocytóza*, Aplastická anémie*, pancytopenie*, neutropenie*	Trombocytopenie*	
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce*		
Endokrinní poruchy				Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu*	Zvýšení hladiny krevního prolaktinu*	

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu		Hyponatremie*		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Stav zmatenosti, Depersonalizace, anorgasmie, snížení libida, nervozita, abnormální sny, agitovanost*	Mánie, halucinace, derealizace, abnormální orgasmus apatie, hypománie, bruxismus*	Delirium*		Sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování ^a , agrese ^b ,
Poruchy nervového systému	Závrať, bolest hlavy ^c , Sedace***	Akatizie, třes, parestezie, dysgeuzie,	Synkopa, myoklonus, abnormální koordinace*, porucha rovnováhy*, dyskineze	Neuroleptický maligní syndrom (NMS)*, serotoninový syndrom*, křeče, dystonie	Tardivní dyskineze	

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy oka		Poruchy vidění včetně rozmazaného vidění, mydriáza, poruchy akomodace		Glaukom s uzavřeným úhlem*		
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus*				Vertigo
Srdeční poruchy		Tachykardie, palpitace*		Torsade de pointes*, ventrikulární tachykardie*, ventrikulární fibrilace*, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu*		Stresová kardiomyopatie (tako-tsubo kardiomyopatie)*
Cévní poruchy		Hypertenze, návaly horka	Ortostatická hypotenze, hypotenze*			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, zívání		Intersticiální plicní onemocnění*, plicní eozinofilie*		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, sucho v ústech, zácpa	Zvracení, průjem*	Gastrointestinální krvácení*	Pankreatitida*		
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky testů jaterních funkcí*	Hepatitida*		
Poruchy kůže a podkoží	Hyperhidróza*, (včetně nočního pocení)*	Vyrážka, pruritus*	Kopřivka*, alopecie*, ekchymóza, angioedém*, fotosenzitivní reakce	Stevensův-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, multiformní erytém		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Hypertonie		Rhabdomyolýza*		

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest		Opožděný začátek močení, retence moči, polakisurie*	Močová inkontinence *			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie*, metroragie*, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce				Poporodní krvácení*d
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, vyčerpanost, zimnice*			Slizniční krvácení*	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu			Prodloužená doba krvácivosti *	

* Nežádoucí účinky identifikované v postmarketingovém sledování

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

^b Viz bod 4.4.

^c V souhrnných klinických studiích, byla incidence výskytu bolestí hlavy u venlafaxinu a placeba podobná.

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

Ukončení léčby

Ukončení podávání venlafaxinu (zvláště bylo-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, vertigo, bolest hlavy a příznaky chřipky, poruchy vidění a hypertenze. Obecně jsou tyto příhody většinou mírného až středního stupně a spontánně odeznějí, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo dlouhodobější. Doporučuje se proto, pokud už podávání venlafaxinu není nutné, postupně snižovat jeho dávku a pomalu jej vysadit. Nicméně u některých pacientů docházelo při snižování dávky nebo ukončování léčby k závažné agresivitě a sebevražedným myšlenkám (viz bod 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Všeobecně byl profil nežádoucích účinků venlafaxinu (v placebem kontrolovaných klinických studiích) u dětí a dospívajících (věk 6 až 17 let) podobný těm, které byly pozorovány u dospělých. Podobně jako u dospělých byla pozorována snížená chuť k jídlu, ztráta tělesné hmotnosti, zvýšený krevní tlak a zvýšená hladina cholesterolu v séru (viz bod 4.4).

V pediatrických klinických studiích byl pozorován zvýšený počet nežádoucích účinků – suicidálních myšlenek. Byl také zvýšený počet hlášení hostility, zvláště u depresivní poruchy a sebepoškození.

Navíc byly u dětí pozorovány následující nežádoucí účinky: bolest břicha, agitovanost, dyspepsie, ekchymóza, epistaxe a myalgie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno předávkování venlafaxinem převážně v kombinaci s alkoholem a/nebo s jinými léčivými přípravky, včetně fatálních případů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při předávkování byly: tachykardie, poruchy vědomí (v rozmezí od somnolence až po kóma), mydriáza, křeče a zvracení. Dalšími hlášenými nežádoucími účinky byly: změny EKG (např. prodloužení intervalu QT, blok Tawarova raménka, prodloužení komplexu QRS – viz bod 5.1), ventrikulární tachykardie, bradykardie, hypotenze, hypoglykemie, vertigo a úmrtí. Závažné příznaky otravy se mohou vyskytnout u dospělých po požití přibližně 3 gramů venlafaxinu.

Publikované retrospektivní studie uvádějí, že předávkování venlafaxinem může být spojeno s vyšším rizikem úmrtí v porovnání s antidepresiv typu SSRI, ale s nižším rizikem, než je u tricyklických antidepresiv. Epidemiologické studie prokázaly, že pacienti léčení venlafaxinem mají vyšší riziko suicidií než pacienti léčení SSRI. Není jasné, do jaké míry může být toto zjištění vyššího rizika úmrtí přisuzováno toxicitě venlafaxinu při předávkování a do jaké míry toto naopak souvisí s některými charakteristikami pacientů užívajících venlafaxin.

Doporučená léčba

Závažná otrava může vyžadovat neodkladnou komplexní léčbu a monitorování. Proto se v případě suspektního předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat *Toxikologické informační středisko (TIS)*.

Doporučují se obecná podpůrná a symptomatická opatření; monitorování srdeční akce a vitálních funkcí. Hrozí-li riziko aspirace, nedoporučuje se vyvolávat zvracení.

Výplach žaludku může být indikován, pokud je proveden brzy po užití nebo u symptomatických pacientů. Podání aktivního uhlí může také omezit absorpci léčivé látky. Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze ani výměnná transfuze nebudou pravděpodobně prospěšné. Žádná specifická antidota venlafaxinu nejsou známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, jiná antidepresiva;

ATC kód: N06AX16

Mechanismus účinku

Mechanismus antidepresivního účinku venlafaxinu je spojen s potenciací aktivity neurotransmiterů v centrální nervové soustavě. Předklinické studie ukázaly, že venlafaxin a jeho nejvýznamnější metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV) jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Venlafaxin také slabě inhibuje vychytávání dopaminu. Venlafaxin a jeho aktivní

metabolit po akutním podání (jednotlivá dávka) i po chronickém podávání redukuje β -adrenergní odpověď. Venlafaxin a ODV jsou si velmi podobné v celkovém účinku na zpětné vychytávání neurotransmiterů a ve vazbě na receptory.

Venlafaxin nemá prakticky žádnou *in vitro* afinitu k muskarinovým, k H_1 -histaminergním ani k α_1 -adrenergním receptorům mozku potkanů. Farmakologické účinky na tyto receptory se mohou vztahovat k různým nežádoucím účinkům, pozorovaným u léčivých přípravků s obsahem jiných antidepresiv, např. jako anticholinergní, sedativní a kardiovaskulární nežádoucí účinky.

Venlafaxin nemá žádný inhibiční účinek na monoaminoxidázu (MAO).

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Depresivní porucha

Účinnost venlafaxinu s okamžitým uvolňováním při léčení depresivních epizod byl prokázán v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých studiích, trvajících od 4-6 týdnů s dávkami až 375 mg/den. Účinnost venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním při léčení depresivních epizod byla stanovena ve 2 placebem kontrolovaných krátkodobých studiích, trvajících 8 a 12 týdnů, s dávkami v rozmezí od 75-225 mg/den.

V jedné dlouhodobé studii byli dospělí ambulantní pacienti, kteří reagovali v průběhu 8týdenní otevřené studie na podávání venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním (75,150 nebo 225 mg), byli randomizováni, aby pokračovali se stejným dávkováním venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním nebo s placebem po dobu až 26 týdnů pro sledování relapsu.

V druhé dlouhodobé, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u dospělých ambulantně léčených pacientů s rekurentními depresivními epizodami, kteří v poslední epizodě deprese odpovídali na léčbu venlafaxinem (100-200 mg/den podle schématu dvakrát denně), byli tito pacienti po dobu 12 měsíců hodnoceni z hlediska účinnosti venlafaxinu v prevenci rekurentních depresivních epizod.

Generalizovaná úzkostná porucha

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

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

Sociálně úzkostná porucha

Účinnost tablet venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v léčbě sociálně úzkostné poruchy byla stanovena ve 4 dvojitě zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných 12týdenních studiích s paralelní skupinou a flexibilními dávkami a v jedné dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 6měsíční studii s paralelní skupinou a fixními/ flexibilními dávkami u dospělých ambulantně léčených pacientů. Pacienti dostávali dávky v rozmezí od 75-225 mg/den. V 6měsíční studii se neprokázala vyšší účinnost ve skupině léčené dávkami 150-225 mg/den v porovnání se skupinou léčenou dávkou 75 mg/den.

Panická porucha

Účinnost tablet venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním v léčbě panické poruchy byla stanovena ve 2 dvojitě zaslepených, 12týdenních multicentrických, placebem kontrolovaných studiích u dospělých ambulantních pacientů s panickou poruchou s agorafobií nebo bez agorafobie. Počáteční dávka ve

studiích s panickou poruchou byla 37,5 mg/den po dobu 7 dnů. Následně pacienti dostávali fixní dávky 75 mg nebo 225 mg/den v další studii.

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

Srdeční elektrofyzilogie

Ve specializované detailní studii QTc intervalu prováděné u zdravých dobrovolníků se supratherapeutickými dávkami 450 mg venlafaxinu denně (dávované jako 225 mg, dvakrát denně) nebylo pozorováno klinicky významné prodloužení QT intervalu. Nicméně v postmarketingovém sledování byly hlášeny případy prodloužení QTc/Torsades de pointes a ventrikulární arytmie, a to zejména při předávkování nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc/Torsade de pointes (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Venlafaxin je rozsáhle metabolizován, převážně na aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV). Střední zdánlivý poločas vylučování $\pm$ SD z plazmy je pro venlafaxin 5 ± 2 hodiny a pro ODV 11 ± 2 hodiny. Při perorálním podávání denní dávky rozdělené do několika jednotlivých dávek se dosáhne rovnovážného stavu hladiny venlafaxinu a ODV do 3 dnů. V rozmezí dávek od 75-450 mg/den má venlafaxin a ODV lineární kinetiku.

Absorpce

Po jednotlivé perorální dávce je nejméně 92 % venlafaxinu s okamžitým uvolňováním absorbováno. Vzhledem k metabolismu venlafaxinu v předstředkové oblasti je absolutní biologická dostupnost venlafaxinu 40-45 %. Po podání venlafaxinu s okamžitým uvolňováním se dosáhne maximální plazmatické koncentrace venlafaxinu do 2 hodin a ODV do 3 hodin. Po podání tablet venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním se dosáhne maximální plazmatické koncentrace venlafaxinu do 5,5 hodin a ODV do 9 hodin. Pokud se podají stejné denní dávky venlafaxinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním nebo jako tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety s prodlouženým uvolňováním mají pomalejší absorpci, ale stejný rozsah absorpce jako tablety s okamžitým uvolňováním. Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost venlafaxinu ani ODV.

Distribuce

V terapeutických koncentracích jsou venlafaxin a ODV minimálně vázány na plazmatické bílkoviny (27 % a 30 %). Po intravenózním podání je distribuční objem venlafaxinu v ustáleném stavu $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Biotransformace

Venlafaxin prochází rozsáhlou metabolickou přeměnou v játrech. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že venlafaxin je biotransformován na svůj hlavní metabolit ODV prostřednictvím CYP 2D6. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že venlafaxin je metabolizován na svůj vedlejší, méně účinný metabolit N-desmethylvenlafaxin prostřednictvím CYP 3A4. Studie *in vitro* ukazují, že venlafaxin je slabým inhibitorem CYP2D6. Venlafaxin neinhibuje CYP 1A2, CYP2C9 ani CYP 3A4.

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví

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

Silní/slabí metabolizátoři CYP2D6

Slabí metabolizátoři CYP 2D6 mají vyšší plazmatické koncentrace venlafaxinu než silní metabolizátoři. Protože celková expozice (AUC) venlafaxinu a ODV je u pomalých a rychlých metabolizátorů podobná, není třeba dvou rozdílných dávkovacích režimů pro tyto 2 skupiny.

Porucha funkce jater

Pacienti s klasifikací Child-Pugh A (lehké jaterní poškození) a Child-Pugh B (středně těžké jaterní poškození) měli prodloužený poločas vylučování venlafaxinu a ODV v porovnání se zdravými osobami. Po perorálním podání byla clearance venlafaxinu a ODV snížena. Byl pozorován vysoký stupeň individuální variability. U pacientů s těžkým jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U dialyzovaných pacientů měl venlafaxin prodloužený poločas vylučování asi o 180 % a sníženou clearance asi o 57 % v porovnání se zdravými osobami, zatímco poločas vylučování ODV byl prodloužený asi o 142 % a clearance byla snížena asi o 56 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů vyžadujících hemodialýzu je nutné dávku upravit (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s venlafaxinem na myších a potkanech neprokázaly jeho kancerogenitu. Venlafaxin nebyl mutagenní v rozsáhlé řadě *in vitro* a *in vivo* testů.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech zjistily u potkanů snížení hmotnosti mlád'at, zvýšení počtu mrtvě narozených mlád'at a zvýšení počtu úmrtí mlád'at v průběhu prvních 5 dnů kojení. Příčina těchto úmrtí není známa. Tyto účinky byly pozorovány pouze při dávkách 30 mg/kg/den, které 4x převyšují (v mg/kg) denní dávku pro člověka 375 mg. Dávka, při které se tento účinek neprojevil, odpovídala 1,3násobku dávky pro člověka. Potenciální riziko pro člověka není známo.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelóza,
magnesium-stearát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
disperze kopolymeru MA/EA (1:1) 30%,
acetyltřiethyl-citrát,
mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý PVC/PVDC/Al blistr, papírová krabička

Velikost balení: 30 tablet (3× 10 tbl.) nebo (2× 15 tbl.), 60 tablet (6× 10 tbl.), 100 tablet (10× 10 tbl.).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Argofan 75 mg: 30/337/06-C

Argofan 150 mg: 30/338/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 8. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 3. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 3. 2024