SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

∆ ZANFEXA XR

75 mg

150 mg

kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde.

*venlafaksin*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA**

ZANFEXA XR, 75 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem sadrži 75 mg venlafaksina (89,25 mg u obliku venlafaksin-hidrohlorida).

ZANFEXA XR, 150 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg venlafaksina (178,50 mg u obliku venlafaksin-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: saharoza i boja Sunset žuta E110.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

**\*** kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

ZANFEXA XR, 75 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Bijele do skoro bijele pelete punjenje u tvrde želatinozne kapsule “veličine 1” sa žutom kapicom i prozirnim tijelom.

ZANFEXA XR, 150 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Bijele do skoro bijele pelete punjenje u tvrde želatinozne kapsule “veličine 0” sa žućkasto-bež kapicom i prozirnim tijelom.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje epizoda depresije major.

U prevenciji rekurentnih epizoda depresije major.

Liječenje generalizovanog anksioznog poremećaja.

Liječenje socijalno-anksioznog poremećaja.

Liječenje paničnih poremećaja sa ili bez agorafobije.

* 1. **Doziranje i način primjene**

**Epizode depresije major**

Preporučena početna doza za tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem venlafaksina je 75 mg data jednom dnevno. Pacijenti koji ne odgovaraju na početnu 75 mg/dnevno dozu mogu imati koristi od povećanja doza do maksimalne doze od 375 mg/dnevno. Povećanje doze se može uvesti tokom dvije sedmice ili više. Ako je klinički opravdano zbog ozbiljnosti simptoma, doza se može povećati i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od četiri dana.

Zbog rizika od neželjenih dejstava povezanih sa doziranjem, doza se može povećati tek nakon kliničke evaluacije (pogledati dio 4.4). Najmanja efikasna doza treba biti primjenjivana. Pacijente treba liječiti dovoljno dugo, obično nekoliko mjeseci ili duže. Terapija treba biti preispitana redovno, individualno, za svakog pacijenata posebno. Dugoročniji tretmani mogu biti odgovarajući kod prevencije ponavljanja majornih depresivnih epizoda. Kod većine slučajeva, preporučena doza u prevenciji ponavljanja majornih depresivnih epizoda je ista kao ona koja je korištena tokom tekuće epizode. Antidepresivi se trebaju koristiti najmanje šest mjeseci od remisije.

**Generalizovani anksiozni poremećaj**

Preporučena početna doza za tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem venlafaksina je 75 mg jednom dnevno. Pacijenti koji ne odgovaraju na inicijalnu dozu od 75 mg/dnevno mogu imati koristi od povećanja doze do maksimalne doze 225 mg/dnevno. Povećanje doze se može uvesti tokom dvije sedmice ili više.

Zbog rizika od neželjenih dejstava vezanih sa doziranjem, doza se može povećati tek nakon kliničke evaluacije (pogledati dio 4.4). Najmanja efikasna doza treba biti primjenjivana. Pacijente treba liječiti dovoljno dugo, obično nekoliko mjeseci ili duže. Terapija treba biti preispitana redovno, individualno, za svakog pacijenata posebno.

**Socijalno anksiozni poremećaj**

Preporučena početna doza za tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem venlafaksina je 75 mg jednom dnevno. Nema dokaza da veća doza daje veću korist.

Ipak, kod pojedinih pacijenta koji ne odgovaraju na inicijalnu dozu od 75 mg/dnevno, povećanja doze do maksimalne doze 225 mg/dnevno može biti razmotreno. Povećanje doze se može uvesti tokom dvije sedmice ili više.

Zbog rizika od neželjenih dejstava vezanih sa doziranjem, doza se može povećati tek nakon kliničke evaluacije (pogledati dio 4.4). Najmanja efikasna doza treba biti primjenjivana. Pacijente treba liječiti dovoljno dugo, obično nekoliko mjeseci ili duže. Terapija treba biti preispitana redovno, individualno, za svakog pacijenata posebno.

**Panični poremećaj**

Preporučeno je da doza od 37.5 mg/dnevno venlafaksina treba biti korištena sedam dana. Potom doza treba biti povećana na 75 mg/dnevno. Pacijenti koji ne odgovaraju na inicijalnu dozu od 75 mg/dnevno mogu imati koristi od povećanja doze do maksimalne doze 225 mg/dnevno. Povećanje doze se može uvesti tokom dvije sedmice ili više.

Zbog rizika od neželjenih dejstava vezanih sa doziranjem, doza se može povećati tek nakon kliničke evaluacije (pogledati dio 4.4). Najmanja efikasna doza treba biti primjenjivana. Pacijente treba liječiti dovoljno dugo, obično nekoliko mjeseci ili duže. Terapija treba biti preispitana redovno, individualno, za svakog pacijenata posebno.

**Primjena kod starijih pacijenata**

Nikakvo posebno prilagođavanje doze venlafaksina nije potrebno samo zbog pacijentovih godina. Ipak, oprez treba postojati kod liječenja starijih (npr. zbog mogućnosti pogoršanja rada bubrega, potencijalnih promjena u osjetljivosti neurotransmitera i sklonosti ponavljanja sa godinama). Najniža efikasna doza uvijek treba biti korištena, i pacijente treba pažljivo pratiti onda kad bude potrebno povećanje doze.

**Pedijatrijska populacija**

Venlafaksin se ne preporučuje djeci i adolescentima. Kontrolisana klnička ispitivanja kod djece i adolescenata sa majornim depresivnim poremećajem nisu uspjela dokazati efikasnost i ne podržavaju upotrebu venlafaksina kod ovih pacijenata (pogledati dijelove 4.4. i 4.8). Efikasnost i bezbjednost venlafaksina za druge indikacije kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena.

**Upotreba kod pacijenata sa jetrenom insuficijencijom**

Kod pacijenata sa blagom i umjerenom jetrenom insuficijencijom doza umanjena za 50% treba biti uzeta u obzir. Ipak, zbog individualnih promjena u klirensu, individualizacije doziranja može biti poželjna. Postoji malo podataka o upotrebi kod pacijenata sa ozbiljnom jetrenom insuficijencijom. Oprez se savjetuje, i smanjenje doze do 50% treba biti razmotreno. Potencijalna korist treba biti odmjerena u odnosu na rizik tretmana kod pacijenata sa ozbiljnom jetrenom insuficijencijom.

**Upotreba kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom**

Iako promjena doziranja nije neophodna kod pacijenata sa nivoom glomerularne filatracije između 30 ml/minuti do 70 ml/minuti, oprez se savjetuje. Za pacijente kojima je neophodna hemodijaliza i pacijente sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 30 ml/min), doza treba biti redukovana za 50%. Zbog individualne razlike u klirensu lijeka kod ovih pacijenata, individualizacija doziranja je poželjna.

**Apstinencijalni simptomi primjećeni kod pacijenata koji prekinu terapiju venlafaksinom**

Nagli prekid treba izbjegavati. Kada se prestaje uzimati venlafaksin, dozu treba postepeno smanjivati tokom perioda od najmanje jedne do dvije sedmice sa ciljem smanjenja rizika od reakcija apstinencije (pogledati dijelove 4.4 i 4.8). Međutim, vremenski period potreban za smanjenje doze i količina smanjenja doze mogu ovisiti o dozi, trajanju terapije i pojedinačnom pacijentu. Kod nekih pacijenata, prekid liječenja potrebno je da budevrlo postupan u periodu od nekoliko mjeseci ili duže. Ako se nepodnošljivi simptomi pojave nakon smanjenja doze ili nakon prekida tretmana, onda se moće razmatrati nastavak primjene prethodno prepisane doze. Zatim, ljekar može nastaviti smanjivati dozu, ali sa još sporijim ritmom.

**Način primjene**

Za oralnu upotrebu.

Preporučuje se da se venlafaksin tvrdekapsule sa produženim oslobađanjem uzimaju sa hranom, otprilike u isto doba dana. Kapsule se moraju progutati cijele sa tečnošću, a nepodjeljene, smrvljene, sažvakane ili rastopljene.

Pacijenti liječeni venlafaksin tabletama sa trenutnim oslobađanjem mogu biti prebačeni na venlafaksin tvrdekapsule sa produženim oslobađanjem na najbližu ekvivalentnu dnevnu dozu. Na primjer, terapija venlafaksin tabletama sa trenutnim oslobađanjem 37,5 mg dva puta dnevno može biti zamijenjena sa venlafaksin tvrdimkapsulama sa produženim oslobađanjem 75 mg jednom dnevno. Individualno prilagođavanje doze je neophodno.

Venlafaksin tvrdekapsule sa produženim oslobađanjem sadrže sferoide koji sporo oslobađaju aktivnu supstancu u probavnom traktu. Nerastvorljivi dio ovih sferoida se eliminiše i može se vidjeti u stolici.

* 1. **Kontraindikacije**
* Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka (navedeno u dijelu 6.1).
* Istovremeni tretman sa nepovratnim inhibitorima monoaminooksidaze je kontraindikovan zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma sa simptomima kao što su nemir, tremor i hipertermija. Primjena venlafaksina smije započeti najranije 14 dana nakon prekida tretmana sa nepovratnim inhibitorima monoaminooksidaze.
* Terapija venlafaksinom se mora prekinuti najranije sedam dana prije počinjanja liječenja sa nepovratnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

**Predoziranje**

Pacijente treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov uticaj na CNS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja, te mogućnost štetnih interakcija sa venlafaksinom, uključujući učinke depresije CNS-a (dio 4.5). Predoziranje venlafaksinom prijavljivalo se uglavnom u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (dio 4.9).

Kako bi se smanjio rizik od predoziranja, venlafaksin treba propisati u najmanjoj dozi u skladu sa dobrim zbrinjavanjem pacijenta (vidjeti dio 4.9).

**Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje**

Depresija je udružena sa povećenjem rizika od suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (događaji povezani sa suicidom). Rizik postoji sve dok se ne pojavi značajna remisija. Pošto se poboljšanje možda neće desiti tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ili više, pacijenti bi trebalo da budu nadgledani dok se ne pojavi poboljšanje.

To je generalno kliničko iskustvo da je rizik samopovređivanja najveći u ranoj fazi oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se venlafaksin propisuje mogu takođe biti udružena sa povećenim rizikom događaja povezanih sa samoubistvom. Takođe, ta stanja mogu biti popraćenja samajornim depresivnim poremećajima. Isti oprez primijenjen kod liječenja pacijenata sa majornim depresivnim poremećajem treba primjeniti i kod liječenja pacijenata sa drugim psihijatrijskim stanjima.

Pacijenti koji u anamnezi imaju pokušaj samoubistva ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidnih ideja prije početka liječenja, poznati su kao pacijenti sa većim rizikom od suicidnih misli ili suicidnih pokušaja, i treba da budu pažljivo nadgledani tokom liječenja. Jedna metaanaliza placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajem prikazuje povećan rizik od suicidnih ponašanja sa antidepresivima upoređujući sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Detaljno nadgledanje pacijenata, naročito pacijenata visokog rizika - treba pratiti terapiju medikamentima naročito u ranoj fazi liječenja i prilikom promjene doza lijeka. Pacijenti (i oni koji se o nima brinu) treba da budu upozoreni o potrebi da se prate sva klnička pogoršanja, sucidno ponašanje ili misli i neobične promjene ponačanja i da se zatraži medicinski savjet odmah kada se ovi simptomi pojave.

**Pedijatrijska populacija**

ZANFEXA XR ne bi trebalo da se koristiti prilikom liječenja djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ponašanje povezano sa samoubistvom (pokušaj samoubistva i suicidne misli) i neprijateljstvo (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) se češće primjećuju u kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi sa onima liječenim placebom. Zasnovano na kliničkoj neophodnosti, ako se ipak donese odluka o liječenju, pacijent se treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidnih simptoma. Dodatno, ne postoje dugoročni podaci o bezbjednosti djece i adolescenata u vezi sa rastom, sazrijevanjem, kognitivnim razvojem i razvojem ponašanja.

**Serotoninski sindrom**

Kao i sa drugim serotoninskim sredstvima, serotoninski sindrom je potencijalno životno opasno stanje koje se može pojaviti kod liječenja venlafaksinom, naročito udruženo sa drugim sredstvima koji mogu uticati na serotoninski sistem neuotransmitera (uključujući triptane, SSRIs, SNRIs, triciklicne antidepresive, amfetamine, litijum, sibutramin, biljka kantarion [*Hypericum perforatum*], opidoidi [npr. buprenofin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin]), sa lijekovima koji poremećuju metabolizam serotonina (kao što su MAOI, npr. metilen plavi), sa prekursorima serotonina (poput dodataka triptofana) ili sa antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina. (pogledati dijelove 4.3 i 4.5).

Serotoninski sindrom može uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. nemir, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), neuromišićne aberacije (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proliv).

Serotoninski sindrom, u svom najtežem obliku, može biti sličan neuroleptičkom malignom sindromu (NMS), koji uključuje hipertermiju, rigidnost mišića, autonomnu nestabilnost sa mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova i promjena mentalnog stanja.

Ako je klinički opravdana istovremena primjena venlafaksina sa drugim sredstvima koja mogu uticati na sistem serotonergičkih i/ili dopaminergičkih neurotransmitera, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenta, naročito tokom početka liječenja i tokom povećanja doza.

Istovremena primjena venlafaksina sa prekursorima serotonina (kao što su suplementi triptofana), ne preporučuje se.

**Glaukom oštrog ugla**

Midrijaza se može pojaviti prilikom upotrebe venlafaksina. Preporučuje se da pacijenti sa povišenim očnim pritiskom ili pacijenti sa rizikom od akutnog glaukoma oštog ugla treba da budu pažljivo posmatrani.

**Krvni pritisak**

Povećanja krvnog pristiska koja su u vezi sa dozom venlafaksina često se primjećuju. U nekim slučajevima, značajno povišen krvni pritisak koji traži trenutno liječenje je prijavljen u postmarketinškim iskustvima. Svi pacijenti treba da budu pažljivo pregledani na postojanje visokog krvnog pritiska i prethodno postojeća hipertenzija treba kontrolisati prije početka terapije. Krvni prisitisk treba pregledati periodično, nakon početka liječenja i nakon povećanja doza. Oprez treba biti primijenjen kod pacijenata čija stanja mogu biti ugrožena povećanjem krvnog pritiska, npr. kod onih pacijenata sa poremećenom funkcijom srca.

**Otkucaji srca**

Povećanja broja otkucaja srca se može desiti, naročito kod viših doza. Oprez treba primjeniti kod pacijenata čija stanja mogu biti ugrožena povećanjem broja otkucaja srca.

**Srčane bolesti i rizik od aritmije**

Venlafaksin nije ispitan kod pacijenata sa nedavnom anamnezom infarkta miokarda ili sa nestabilnim srčanim oboljenima. Zbog toga ga treba sa oprezom koristiti kod ovih pacijenata.

U postmarketinškim iskustvima, slučajevi produženja QTc-a, Torsade de Pointes (TdP), ventrikularna tahikardija i fatalne srčane aritmije su zabilježene kod upotrebe venlafaksina, naročito kod predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc/TdP. Balans između rizika i koristi treba biti razmotren prije prepisivanja venlafaksina kod pacijenata sa visokim rizikom od ozbiljnih srčanih aritmija ili QTc produženja (pogledati dio 5.1).

**Konvulzije**

Konvulzije se mogu javiti prilikom terapije venlafaksinom. Kao i kod svih antidepresvia, venlafaksin treba uvoditi sa oprezom kod pacijenata sa anamnezom konvulzija i takve pacijente treba pažljivo pratiti. Liječenje treba prekinuti ako pacijent dobije napade.

**Hiponatrijemia**

Slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) se mogu pojaviti tokom liječenja venlafaksinom. Ovo je još češće primijećeno kod hipovolemičnih ili dehidriranih pacijenata. Stariji pacijenti, pacijenti koji uzimaju diuretike i pacijenti koji su na neki drugi način hipovolemični mogu imati povišen rizik za pojavu ovih simptoma.

**Patološko krvarenje**

Medicinski proizvodi koji blokiraju preuzimanje serotonina mogu dovesti do smanjenje funkcije trombocita. Krvarenja koja su vezana za upotrebu SSRI i SNRI varirala su od ekhimoze, hematoma, epistaksa i petehije, pa sve do krvarenja u gastrointestinalnom traktu i životnom rizičnih hemoragija.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitori ponovnog preuzimanja norepinefrina (SNRI) mogu povećati rizik od postpartalne hemoragije (pogledati dio 4.6, 4.8).

Rizik od krvarenjemože biti povećan kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. Kao i sa drugim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina, venlafaksin treba korisiti oprezno kod pacijenata sa predispozicijom za krvarenje, uključujući pacijente koju koriste antikoagulante ili inhibitore trombocita.

**Serumski holesterol**

Klinički relevantno povećanje serumskog holesterola je zabilježeno kod 5,3% pacijenata liječenih venlafaksinom i kod 0,% pacijenata liječenih placebom tokom najmanje tri mjeseca trajanja placebo-kontrolisane kliničke ispitivanja. Mjerenje nivoa serumskog holesterola treba biti razmotreno kod dugoročnije terapije.

**Zajednička primjena sa lijekovima za gubitak težine**

Bezbjednost i efikasnost terapije venlafaksinom u kombinacija sa lijekovima za gubitak težine, uključujući fentermin, još nije utvrđena. Zajednička primjena venlafaksina sa lijekovima za gubitak težine nije preporučena. Venlafaksin sam nije indikovan za gubitak težine ili u kombinaciji sa drugim proizvodima.

**Manija/hipomanija**

Manija/hipomanija se mogu pojaviti kod malog broja pacijenata sa poremećajima raspoloženja koji si primili antidepresive, uključujući venlafaksin. Kao i drugi antidepresivi, venlafaksin treba koristiti oprezno kod pacijenata sa anamnezom ili porodičnom istorijom bipolarnog poremećaja.

**Agresija**

Agresija se moće javiti kod malog broja pacijenata koji su primili antidepresive, uključujući venlafaksin. Ovo je zabilježeno prilikom uvođenja lijeka, prilikom promjene doza i prekida liječenja. Kao i drugi antidepresivi, venlafaksin treba koristiti oprezno kod pacijenata sa anamnezom agresije.

**Prekid terapije**

Poznato je da se efekti prekida terapije javljaju kod antidepresiva, a ponekad ovi efekti mogu biti dugotrajni i ozbiljni. Samoubilačke/suicidne misli i agresija su primjećeni kod pacijenata tokom promjena u režimu doziranja venlafaksina, uključujući i tokom prekida. Stoga, pacijente treba pažljivo pratiti kada se doza smanji ili tokom prekida terapije (videti gore navedeno u dijelu 4.4 – Samoubistvo/suicidne misli ili kliničko pogoršanje i agresija). Pojava apstinencijalnih simptoma kada se liječenje prekida je česta, naročito ako je prekid brz (pogledati dio 4.8). Kod kliničkih ispitivanja, neželjeni događaji zabilježeni prilikom prekida liječenja su se javili kod otprilike 31% pacijenata liječenih venlafaksinom i kod 17% pacijenta koji su uzimali placebo.

Rizik od apstinencijalnih simptoma može zavisiti od nekoliko faktora, uključujući trajanje, dozu terapije i stepen smanjenja doze. Vrtoglavica, osjetni poremećaji (uključujući parasteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), nemir ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolje, oštećenje vida i hipertenzija su najčešće prijavljene reakcije. Uopšteno, ovi simptomi su blagi do umjereni, kod nekih pacijenata mogu biti ozbiljnog intenziteta. Obično se pojavljuju tokom prvih nekoliko dana od prekida liječenja, ali postoje i rijetki izvještaji o takvim simptomima kod pacijenata koji su nenamjerno propustili da uzmu lijek. Uopšteno, ovi simptomi su ograničeni i uobičajno nestaju tokom perioda od dvije sedmice, mada kod nekih individua mogu trajati i duže dva do tri mjeseca i više). Stoga se savjetuje da venlafaksin treba postepeno ukidati prilikom prekida liječenja tokom period od nekoliko sedmica ili mjeseci, u skladu sa pacijentovim potrebama (pogledati dio 4.2). Kod nekih pacijenata, prekid terapije može potrajati mjesecima ili duže.

**Seksualna disfunkcija**

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitori ponovnog preuzimanja norepinefrina (SNRI) mogu izazvati simptome seksualne disfunkcije (pogledati dio 4.8). Bilo je izveštaja o dugotrajnoj seksualnoj disfunkciji gde su se simptomi nastavili uprkos prekidu SSRI/SNRI.

**Akatizija/psihomotorni nemir**

Upotreba venlafaksina je povezana sa razvojom akatizije, karakterisane sa subjektivno neprijatnim ili bolnim nemirom i potrebom za čestim kretanjem, koje je praćeno sa nemogućnošću mirnog stajanja ili sjedenja. Ovo stanje će se najčešće pojaviti tokom prvih par sedmica uzimanja terapije. Kod pacijenata koji razviju ove simptome, povećanje doze može biti štetno.

**Suva usta**

Suva usta su prijavljena kod 10% pacijenata liječenih venlafaksinom. Ovo može pojačati rizik od pojave karijesa i pacijente treba posavjetovati o važnosti dentalne higijene.

**Dijabetes**

Kod pacijenata sa dijabetesom, liječenje sa SSRI ili venlafaksinom može promijeniti kontrolu glikemije. Može biti potrebno prilagoditi doziranje insulina i/ili oralnih antidijabetika.

**Interakcije sa laboratorijskim testovima za određivanje droga**

Lažno-pozitivni rezultati se mogu javiti kod imunoskrining testova urina za fenciklidin (PCP) i amfetamin kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. Ovo je zbog nedostatka specifičnosti skrining testova. Lažno-pozitivni rezultati testa mogu se očekivati za nekoliko dana nakon prekida terapije venlafaksinom. Potvrdne testove, kao što su gasna hromatografija/masna spektrometrija, razlikovaće venlafaksin od PCP i amfetamina.

Lijek ZANFEXA XR sadrži boju Sunset žuta E110, koja može prouzrokovati alergijski tip reakcija.

Lijek ZANFEXA XR sadži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

**4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

**Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI)**

Ireverzibilni neselektivni inhibitori monoaminooksidaze

Venlafaksin se ne smije koristiti u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze. Venlafaksin se ne smije uvoditi najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoamino oksidaze. Venlafaksin se mora prestati uzimati najmanje sedam dana prije početka uzimanja terapije ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Reverzibilni, selektivni inhibitori monoaminooksidaze (moklobemid)

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, ne preporučuje se kombinacija venlafaksina sa reverzibilnim i selektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (kao što je moklobemid). Nakon liječenja sa reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze, može se napraviti i razmak kraći od 14 dana prije uvođenja terapije venlafaksinom. Preporućuje se da terapija venlafaksinom bude prekinuta najmanje sedam dana prije početka terapije reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dio 4.4).

Reverzibilni, neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (linezolid)

Antibiotski linezolid ja slab reverzibilni, neselektivan inhibitor monoaminooksidaze i ne treba biti davan pacijentima koji se liječe venlafaksinom (pogledati dio 4.4). Ozbiljna neželjena dejstva su zabilježena kod pacijenata koji su nedavno prekinuli terapiju inhibitorima monoaminooksidaze i započeli liječenje sa venlafaksinom, ili su nedavno prekinuli terapiju venlafaksinom pred uvođenje terapije inhibitorima monoaminooksidaze. Ove reakcije uključuju tremor, mioklonus, dijaforezu, nauzeju, povraćanje, crvenilo, vrtoglavicu i hipertermiju sa pojavama koje liče neuroleptičkom malignom sindromu, napadima i smrti.

**Serotoninski sindrom**

Kao ostali serotoninski lijekovi, serotoninski sindrom, potencijalno životo-ugrožavajuće stanje, se može desiti sa liječenjem venlafaksinom, naročito sa istovremenom upotrebom ostalih lijekova koji mogu afektirati serotoninski neurotransmiterski sistem (uključujući triptane, SSRI, SNRI, triciklične antidepresive, amfetamine, litijum, sibutramin, biljka kantarion [*Hypericum perforatum*]‚ opioidi [npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidine, metadon i pentazocin]), sa medicinskim lijekovima koji narušavaju metabolizma serotonina (kao što su MAOI, npr. metilensko plavo), sa serotoninskim prekurzorima (kao sto je triptofan) ili sa antipsihoticima ili druge dopaminske antagoniste (pogledati dio 4.3 i 4.4).

Ako je istovremeno liječenje venlafaksinom i SSRI, SNRI, ili agonistima serotoninskih receptora (triptan) klinički opravdano, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenata, naročito za vrijeme početnog liječenja i povećanje doze. Istovremena upotreba venlafaksina sa serotoninskim prekursorima (kao triptofan) nije preporučljiva (pogledati dio 4.4.)

**CNS-aktivne supstance**

Rizik upotrebe venlafaksina u kombinaciji sa ostalim CNS-aktivnim substancama nije sistematski procjenjivana. Zbog toga se savjetuje pažnja kada se venlafaksin kombinuje sa ostalim CNS-aktivnim supstancama.

**Etanol**

Pacijente treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov uticaj na CNS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja kao i mogućnost neželjenih interakcija s venlafaksinom, uključujući efekte depresije CNS-a.

**Lijekovi koji produžavaju QT interval**

Rizik od produžavanja QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije (npr. TdP) se povećava sa istovremenom primjenom drugih lijekova koji produžavaju QT interval. Istovremenu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati (pogledati dio 4.4).

Relevantne klase lijekova uključuju:

* antiaritmike klase Ia i III (npr. hinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid),
* neke antipsihotike (npr. tioridazin),
* neke makrolide (npr. eritromicin),
* neke antihistaminike,
* neke hinolonske antibiotike (npr. moksifloksacin).

Navedeni popis nije sveobuhvatan, tako da i druge pojedinačne lijekove poznate da značajno povećavaju QT interval treba izbjegavati.

**Učinci ostalih medicinskih proizvoda na venlafaksin**

Ketokonazol (CYP3A4 inhibitor)

Farmakokinetičko ispitivanje sa ketokonazolom u CYP2D6 ekstenzivnim i slabim metabolizerima rezultuje sa visokim AUC venlafaksina (70% kod CYP2D6 slabih i 21% kod CYP2D6 ekstenzivnih metabolizera) i O-desmetilvenlafaksin (33% kod CYP2D6 slabih i 23% kod CYP2D6 ekstenzivnih metabolizera) nakon administraciju ketokonazola. Istovremena upotreba CYP3A4 inhibitora (e.g., atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicin) i venlafaksina može povećati nivo venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Zbog toga se savjetuje pažnja ako pacijentova terapija istovremeno uključuje CYP3A4 inhibitore i venlafaksin.

**Učinci venlafaksina na ostale medicinske proizvode**

**Litijum**

Serotoninski sindrom se može javiti kod istovremene upotrebe venlafaksina i litijuma (pogledati odjeljak „Serotoninski sindrom“).

**Diazepam**

Venlafaksin nema uticaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i na njegove aktivne metabolite, desmetildiazepam. Diazepam nema uticaj na farmakokinetiku venlafaksina ili O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato da li postoji farmakokinetička i/ili farmakodinamička interakcija sa drugim benzodiazepimima.

**Imipramin**

Venlafaksin nema uticaja na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Postoji povećanje (vezano sa dozom) 2-OH-desipramina AUC za 2,5 do 4,5 kada je venlafaksin administriran u dozi od 75 mg do 150 mg dnevno.

Imipramin ne utiče na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinička značaj te interakcije je nepoznat. Oprez treba postojati kod zajedničke upotrebe venlafaksina i imipramina.

**Haloperidol**

Farmakokinetičko ispitivanje sa haloperidolom je pokazalo 42% rast u ukupnom oralnom klirensu. 70% rast u AUC, 88% porast u Cmax, ali nikakve promjene u poluvremenu eliminacije haloperidola. Ovo treba razmotriti kod pacijenata liječenih istovremeno sa haloperidolom i venlafaksinom. Klinički značaj ove interakcije je nepoznat.

**Risperidon**

Venlafaxin je povećao AUC risperidona za 50%, ali nije značajnije izmijenio farmakokinetički profil totalne aktivne frakcije (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). Klinička značaj ove interakcije je nepoznat.

**Metoprolol**

Istovremena primjena venlafaksina i metoprolola kod zdravih volontera u ispitivanju farmakokinetičke interakcije za oba medicinska proizvoda rezultirala je povećanjem koncentracije metoprolola u plazmi za otprilike 30 do 40% bez promjene koncentracija u plazmi njihovih aktivnih metabolita α-hidroksimetoprolola. Klinička značaj ovog otkrića za pacijente sa hipertenzijom je nepoznat. Metoprolol nije promijenio farmakokinetički profil venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita, O-desmetilvenlafaksin. Oprez treba postojati prilikom istovremene upotrebe venlafaksina i metoprolola.

**Indinavir**

Farmakokinetičko ispitivanje sa indinavirom pokazalo je 28% povećanje AUC i 36% smanjenje u Cmax za indinavir. Indinavir nije imao uticaja na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije je nepoznat.

**Lijekovi koji se metabolišu pomoću izoenzima citohroma P450**

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

**Oralni kontraceptivi**

U iskustvu nakon stavljanja lijeka u tržište, prijavljene su nenamjerne trudnoće kod pacijenata koji su uzimali oralne kontraceptive dok su uzimali venlafaksin. Nema jasnih dokaza da su ove trudnoće bile rezultat interakcije lijekova sa venlafaksinom. Nije sprovedena studija interakcije sa hormonskim kontraceptivima**.**

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

**Trudnoća**

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi venlafaksina kod trudnica.

Ispitivanja kod životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude je nepoznat. Venlafaksin se može davati trudnicama samo ako očekivane dobiti nadmašuju potencijalni rizik.

Podaci dobijeni posmatranjem ukazuju na povećani rizik (manji od dvostrukog) od postporođajnog krvarenja nakon izlaganja SSRI/SNRI tokom mjesec dana prije poroda (pogledati dijelove 4.4, 4.8).

Sa drugim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs/SNRIs), prekid simptoma se može javiti kod novorođenčadi, ako venlafaksin koriste sve do poroda ili malo prije poroda. Neka novorođenčad izložena venlafaksinu kasno tokom trećeg trimestra su razvila komplikacije koje su zahtjevale hranjenja na sondu, respiratornu podršku i produženu hospitalizaciju. Takve komplikacije se mogu javiti neposredno nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju na to da korištenje SSRI u trudnoći, naročito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od uporne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (PPHN). Iako nema ispitivanja koja su istraživala udruženje PPHN sa SNRI tretmanom, ovaj potencijalni rizik se ne može isključiti pri uzimanju venlafaksina, uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina).

Sljedeći simptomi se mogu primijetiti kod novorođenčadi ako je majka koristila SSRI/SNRI tokom kasnog perioda trudnoće: razdražljivost, tremor, hipotonija, neprekinuti plač, teškoće pri sisanju i spavanju. Ovi simptomi se mogu javiti zbog serotoninskog efekta ili simptoma izloženosti. U većini slučajeva, ove komplikacije se primjećuju odmah ili 24 sata nakon poroda.

**Dojenje**

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit, O-desmetilvenlafaksin, se izlučuju putem majčinog mlijeka. Bilo je postmarketinških izvještaja dojenih beba kod kojih je primijećen plač, razdražljivost, i abnormalno spavanje. Simptomi u skladu sa prekidom venlafaksina su prijavljena nakon prekida dojenja. Rizik za dojenče se ne može isključiti. Stoga, odluka da se nastavi/prekine dojenje ili nastavi/prekine terapija sa lijekom ZANFEXA XR treba biti donesena, uzimajući u obzir koristi dojenja za djecu i koristi terapije sa lijekom ZANFEXA XR za ženu.

**Plodnost**

Smanjena plodnost je primjećena u studiji u kojoj su i mužjaci i žene pacovi bili izloženi O-desmetilvenlafaksinu. Ljudska relevantnost ovog nalaza nije poznata (pogledati dio 5.3).

**4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Bilo koji psihoaktivni medicinski proizvod može umanjiti sposobnost prosuđivanja, razmišljanja i motoričkih vještina. Stoga, pacijenti koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti o uticaju na sposobnost da voze ili upravljaju opasnim mašinama.

**△ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).**

**4.8 Neželjena dejstva**

Rezime bezbjednosnog profila

Najčešće (>1/10) prijavljena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima su mučnina, suva usta, glavobolje i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

Tabelarna lista neželjenih dejstava

Neželjena dejstva su navedena po organskim sistemima i učestalosti i opadajući redoslijed medicinske ozbiljnosti unutar svake kategorije učestalosti.

Frekvencije su definisane kao: vrlo česte (≥ 1/10), česte (≥ 1/100 do < 1/10), povremene (≥ 1/1,000 do < 1/100), rijetke (≥ 1/10,000 do < 1/1,000), vrlo rijetke (< 1/10000), nepoznate (ne može se procjeniti na osnovu dostupnih podataka).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organski sistem** | **vrlo česte** | **česte** | **povremene** | **rijetke** | **vrlo rijetke** | **nepoznate** |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  |  |  | Agranulocitozu\*, aplastičnu anemiju\*, neutropeniju\* i pancitopeniju)\* | Trombocitopenija\* |  |
| Poremećaji imunološkog sistema |  |  |  | Anafilaktička reakcija\* |  |  |
| Endokrini poremećaji |  |  |  | Sindrom neodgovara-jućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)\* | Povećana koncentracija prolaktina u krvi\* |  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |  | Smanjen apetit |  | Hiponatrijemija\* |  |  |
| Psihijatrijski poremećaji | Insomnija | Stanje konfuzije\*, depersonalizacija\*, anorgazmija, smanjeni libido, nervoza, abnormalni snovi, agitiranost\* | Halucinacije, derealizacija, abnormalni orgazam, apatija, hipomanija, bruksizam\* manija | Delirijum\* |  | Suicidne ideje i suicidno ponašanjea, agresijab |
| Poremećaji nervnog sistema | Vrtoglavica, glavobolja\*c, sedacija | Akatizija\*, tremor, parestezija, disgeuzija | Sinkopa, mioklonus, abnormalna koordinacija\*, poremećaj ravnoteže\*, diskinezija\* | Neuroleptički maligni sindrom (NMS)\*, serotoninski sindrom\*, konvulzije, distonija\* | Tardivna diskinezija\* |  |
| Poremećaji oka |  | Vizuelne smetnje poremećaj akomodacije uključujući zamućen vid, midrijaza |  | Glaukom oštrog ugla\* |  |  |
| Poremećaji uva i labirinta |  | Tinitus\* |  |  |  | Vertigo |
| Srčani poremećaji |  | Tahikardija palpitacije\* |  | Torsade de pointes\*, ventrikularna tahikardija\*, ventrikularna fibrilacija, produženja QT na electrokardiogramu\* |  | Stres kardiomiopatija (takotsubo kardiomiopatija)\* |
| Vaskularni poremećaji |  | Hipertenzija, valunzi | Ortostatska hipotenzija, hipotenzija\* |  |  | , |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji |  | Dispneja\*, zijevanje |  | Intersticijalna pluća bolest\*, plućna eozinofilija\* |  |  |
| Gastrointe-stinalni poremećaji | Mučnina, suva usta opstipacija | Povraćanje, dijareja\*, | Gastrointestinalna krvarenja\* | Pankreatitis\* |  |  |
| Hepatobilijarni poremećaji |  |  | Poremećaj funkcionalnih testova jetre\* | Hepatitis\* |  |  |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | Hiperhidro-za (uključuju-ći noćno znojenje)\* | Osip, svrbež \* | Urtikarija\* angioedem\*, fotosenzitivna reakcija, ekhimoza, alopecija\* | Eritema multiforme\*, toksična epidermalna nekroliza\*, Stivens— Džonsonov sindrom\* |  |  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |  | Hipertonija |  | Rabdomioliza\* |  |  |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  | Poremećeno uriniranje, urinarna retencija polakiurija\* | Urinarna inkontine-ncija\* |  |  |  |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki |  | Menoragija\*, metroragija\*, abnormalna ejakuklacia b  erektilna disfunkcijab |  |  |  | Postporođajno krvarenjed |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene |  | Astenija, slabost, drhtavica\* |  |  | Mukozna hemoragija\* |  |
| Pretrage |  | Povećanje holesterola u krvi, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine |  |  | Produženo vrijeme krvarenja\* |  |

\* Neželjena dejstava zabilježena tokom postmarketinškog praćenja

a Slučajevi suicidnih ideja i suicidnog ponašanja su zabilježeni tokom terapije venlafaksinom ili odmah po prekidanju terapije (pogledati dio 4.4).

b Pogledati dio 4.4.

c U zajedničkim kliničkim ispitivanjima, incidenca glavobolje sa venlafaksinom i placebom je bila slična.

d Ovaj dogadaj je prijavljen za terapijsku klasu SSRI/SNRI (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

**Prekid terapije**

Prekid terapije venlafaksinom (naročito brz prekid) često vodi ka apstinencijalnim simptomima. Vrtoglavica, senzornih poremećaja (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), nemir ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vertigo, glavobolje i sindromi gripа, oštećenje vida i hipertenzija su najčešće prijavljene reakcije.

Generalno, ovi simptomi su blagi do umjereni i samolimitirajući, ipak, kod nekih pacijenata mogu biti ozbiljni i/ili produženi. Stoga se savjetuje postepeno smanjivanje doza, kada terapija venlafaksinom više nije neophodna. Međutim, kod nekih pacijenata došlo je do teške agresije i suicidalnih ideja kada je doza smanjena ili tokom prekida (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

**Pedijatrijski pacijenti**

Uošteno, neželjena dejstva venlafaksina (u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima) kod djece i adolescenata (uzrast 6 i 17 godina) su bilа sličnа kao onа zabilježenа kod odraslih. Kao i kod odraslih, zabilježeni su smanjen apetit, gubitak težine, povećan krvni pritisak, povećan serumski holesterol (pogledati dio 4.4). U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, zabilježena su neželjena dejstva u vidu suicidnih ideja. Tako je zabilježeno neprijateljstvo i, naročito kod majornih depresivnih poremećaja, samopovređivanje. Naročito, sljedeća neželjena dejstva su primijećena kod pedijatrijskih pacijenata: abdominalna bol, nemir, loše varenje, ekhimoza, epistaksa i mijalgija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9 Predoziranje**

U postmarketinškom iskustvu, predoziranje sa venlafaksinom je prevenstvno zabilježeno u kombinaciji sa alkoholom i/ili drugim medicinskim proizvodima, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće zabilježena neželjena dejstva kod predoziranja su tahikardija, promjene u nivou svijesti (koje variraju od somnolencije do kome), midrijaza, grčevi i povraćanje. Ostala zabilježena neželjena dejstva kod predoziranju su EKG promjene (npr. produžen QT interval, blok grane, produžen QRS kompleks [pogledati dio 5.1]), ventrikularna tahikardija, bradikardija, hipotenzija, vrtoglavica i smrt.

Simptomi teškog trovanja u odraslih mogu se pojaviti nakon uzimanja približno 3 grama venlafaksina.

Objavljena retrospektivna ispitivanja su zabilježila da predoziranje venlafaksinom može biti povezano rizikom od fatalnog ishoda u poređenju sa onim zabilježenim kod SSRI antidepresiva, ali manje nego kod tricikličnih antidepresiva.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da pacijenti liječni sa venlafaksinom imaju veće opterećenje od rizičnih faktora samoubistva od SSRI pacijenata. Stepen do kojeg zaključak o povećanom riziku od fatalnog ishoda može biti pripisan toksičnosti predoziranja venlafaksinom u odnosu na neke karakteristike pacijenata koji su liječeni venlafaksinom nije jasan.

**Preporučeni tretman**

Teško trovanje može zahtijevati složene hitne postupke liječenja i praćenja. Zbog toga je u slučaju sumnje na predoziranje venlafaksinom preporučljivo obratiti se *odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi i toksikologu što je prije moguće.* Opšte mjere podrške i simptomatičke mjere se preporučuju; srčani ritam i vitalni znakovi moraju biti praćeni. Kada postoji rizik od udisanja, izazivanje povraćanja nije preporučeno. Gastrična lavaža može biti indikovana ako se uradi odmah poslije uzimanja lijeka ili kod simptomatičnih pacijenata. Davanje aktivnog ugljena takođe može limitirati absorpciju aktivne supstance. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i zamjenska transfuzija najvjerovatnije neće biti od pomoći. Nisu poznati protivotrovi za venlafaksin.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmako-terapijska grupa:* Drugi antidepresivi

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* NO6AX16

**Mehanizam djelovanja**

Mehanizam djelovanja venlafaksinskih antidepresiva kod ljudi je najvjerovatnije povezan sa potenciranjem aktivnosti neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu. Preklinička ispitivanja su pokazala da su venlafaksin i njegov glavni metabolit, O-desmetilvenlafaksin (ODV), inhibitori serotonina i inhibitori ponovnog preuzimanje noradrenalina. Venlafaksin takođe slabo inhibira preuzimanje dopamina. Venlafaksin i njegov aktivni metabolit redukuje β-adrenergičke odgovore nakon akutne (jedna doza) i hroniče administracije. Venlafaksin i ODV su veoma slični sa pozicije njihovog ukupnog djelovanja na ponovno preuzimanje neurotransmitera i povezivanje receptora.

Venlafaksin praktično nema djelovanja na muskarinske receptore na mozgu pacova, holinergične, H1-histaminergične ili α1-adrenergične receptore *in vitro*. Farmakološka aktivnosti na ove receptore može biti povezana sa različitim neželjenim dejstvima viđenim kod drugih antidepresiva kao što su antiholinergična, sedativna i kardiovaskularna neželjena dejstva. Venlafaksin ne posjeduje inhibitorna aktivnost na monoaminooksidaze (MAO). *In vitro* ispitivanja su otkrila da venlafaksin praktično nema afinitet za opioide ili benodiazepine osjetljivim receptorima.

**Klinička efikasnost i bezbjednost**

**Epizode depresije major**

Efikasnost venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem kod liječenja majornih depresivnih epizoda je dokazana kod pet randomizovanih, dvostruko-slijepih, placebo-kontrolisanih, kratkotrajnih ispitivanja koja su trajala od četiri do šest sedmica, za doze do 375 mg/dnevno. Efikasnost venlafaksin tvrdih kapsula sa produženim djelovanjem kod liječenja majornih depresivnih epizoda utvrđena je u dva placebo-kontrolisana, kratkotrajna ispitivanja koja su trajala od 8 do 12 sedmica, koja su uključivala raspon doza od 75 mg/dnevno do 225 mg/dnevno. U jednom dugoročnom ispitivanju, odrasli bolesnici na vanbolničkom liječenju, koji su učestvovali u osmo sedmičnom otvorenom ispitivanju o liječenju sa venlafaksin tvrdim kapsulama sa produženim djelovanjem (75 mg, 150 mg, ili 225 mg), randomizovani su u nastavku terapije iste doze venlafaksin tvrdim kapsulama sa produženim djelovanjem ili placebom, u trajanju do 26 sedmica posmatranja za ponavljanja depresivnih epizoda. U drugom dugoročnom ispitivanju, efikasnost venlafaksina u prevenciji vraćanja depresivnih epizoda u periodu od 12 mjeseci je ustanovljena u placebo-kontrolisanom dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju kod odraslih pacijenata na vanbolničkom liječenju sa ponavljajućim majornim depresivnim epizodama koji su reagovali pozitivno na liječenje venlafaksinom (100 mg/dnevno do 200 mg/dnevno, podijeljeno u dvije doze) na zadnju epozodu depresije.

**Generalizovani anksiozni poremećaj**

Efikasnost venlafaksin tvrdih kapsula sa produženim djelovanjem kod liječenja generalizovanog anksioznog poremećaja (GAD) je potvrđena u dva osmosedmična, placebo-kontrolisana ispitivanja fiksnih doza (75 mg/dnevno do 225 mg/dnevno), jednoj šestomjesečnom, placebo-kontrolisanom, ispitivanju fiksnih doza (75 mg/dnevno do 225 mg/dnevno) i jednoj šestomjesečnom, placebo-kontrolisanom, ispitivanju fleksibilnih doza (37,5 mg/dnevno, 75 mg/dnevno, i 150 mg/dnevno) kod odraslih pacijenata na vanbolničkom liječenju. Iako postoji dokaz o superiornosti nad placebom za dozu 37,5 mg/dnevno, ova doza nije dosljedno bila efikasna kao više doze.

**Socijalno-anksiozni poremećaj**

Efikasnost venlafaksin tvrdih kapsula sa produženim djelovanjem kod liječenja socijalno-anksioznog poremećaja je potvrđena u četiri dvostruko-slijepe, paralelne-grupe, 12-sedmičnom, multicentričnom, placebo-kontrolisanom, fleksibilnom doziranju, ispitivanjima i u jednom dvostruko-slijepom, paralelne-grupe, šestomjesečnom, placebo-kontrolisanom, fiksno/fleksibilnom doziranju, ispitivanju kod odraslih pacijenata na vanbolničkom liječenju. Pacijenti su primili doze u rasponu od 75 mg/dnevno do 225 mg/dnevno. Ne postoje dokazi za veću efikasnost grupe koja je primala od 150 mg/dnevno do 225 mg/dnevno u poređenju sa grupom koja je primala 75 mg/dnevno tokom šestomjesečnog ispitivanja.

**Panični poremećaj**

Efikasnost venlafaksin tvrdih kapsula sa produženim djelovanjem kod liječenja paničnih poremećaja je potvrđena u dva dvostruko-slijepa, 12-sedmična, multicentrična placebo-kontrolisana ispitivanja kod odraslih pacijenata sa paničnim poremećajima, sa agorafobijom ili bez nje. Početna doza u ispitivanju paničnih poremećaja je bila 37,5 mg/dan sedam dana. Pacijenti su nakon toga primali fiksne doze od 75 mg ili 150 mg dnevno u jednom i 75 mg ili 225 mg dnevno u drugom ispitivanju. Efikasnost je takođe potvrđena u jednom dugotrajnom dvostruko-slijepom, placebo-kontrolisanom, ispitivanju na paralelnim grupama o dugoročnoj bezbjednosti, efikasnosti, i prevenciji povratka bolesti kod odraslih pacijenata na vanbolničkom lečenju koji su pozitivno reagovali na open-label tretman. Pacijenti su nastavili da primaju iste doze venlafaxin tvrdih kapsula sa produženim djelovanjem koje su primali na kraju open-label faze (75 mg, 150 mg, ili 225 mg).

**Srčana elektrofiziologija**

U posebnoj detaljnoj QTc studiji kod zdravih ispitanika, venlafaksin nije produžio QT interval do klinički relevantnog obima uz supraterapijsku dozu od 450 mg/dan (koja se daje kao 225 mg dva puta dnevno). Međutim, zabilježeni su postmarketinški slučajevi produženja QTc/TdP i ventrikularne aritmije, posebno kod predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc/TdP (pogledati dio 4.4, 4.8 i 4.9).

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Venlafaksin se obimno metabolizuje primarno u aktivni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV). Srednji, ± SD poluživot venlafaksina u krvi je 5 ± 2 sata i ODV je 11 ± 2 sati. Koncentracije venlafaksina i ODV su održane tri dana nakon oralne višestruke doze terapije. Venlafaksin i ODV pokazuju pravolinijsko kretanje za doze u rasponu 75 mg/dnevno do 450 mg/dnevno.

**Apsorpcija**

Najmanje 92% venlafaksina je apsorbovano nakon jedne oralne doze venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost je 40% do 45% u zavisnosti od presistemskog metabolizma. Nakon uzimanja venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem, vrhunac koncentracije u krvi venlafaksin dostiže nakon dva sata i ODV-a nakon tri sata. Nakon uzimanja venlafaksin tvrdih kapsula sa produženim oslobađanjem, vrhunac koncentracije u krvi venlafaksina održavaju se tokom 5,5 sati i ODV-a tokom devet sati. Kada se administriraju jednake dnevne doze venlafaksina, bilo tableta sa trenutnim oslobađanjem ili venlafaksin tvrdih kapsula sa produženim oslobađanjem, kapsule sa produženim oslobađanjem pružaju sporiju stopu apsorpcije, ali istu stopu apsorpcije u poređenju sa tabletama sa trenutnim oslobađanjem. Hrana ne utiče na bioraspoloživost venlafaksina i ODV-a.

**Raspodjela**

Venlafaksin i ODV-a su minimalno vezani, u terapeutskim koncentracijama, za humane proteine plazme (27%, odnosno 30%). Volumen distribucije venlafaksina u stanju mirovanja je 4,4 l/kg ± 1,6 l/kg, kod intravenske administracije.

**Biotransformacija**

Venlafaksin se metabolizuje u jetri. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da se venlafaksin biotransformiše u svoj glavni aktivni metabolit ODV, od strane CYP2D6. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da se venlafaksin metabolizuje u manji, manje aktivan metabolit, N-desmetilvenlafaksin, od strane CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da je venlafaksin slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9, i CYP3A4.

**Izlučivanje**

Venlafaksin i njegovi metaboliti se izlučuju prvenstveno kroz bubrege. Otprilike 87% venlafaksin doze se pronalazi u urinu u roku od 48 sati kao nepromijenjen venlafaksin (5%), nekonjugovan ODV (29%), konjugovan ODV (26%), ili drugi manji neaktivni metabioliti (27%). Srednji ± SD plazma klirens u stanju mirovanja venlafaksina iznosi 1,3 l/h/kg ± 0,6 l/h/kg, a ODV-a je 0,4 l/h/kg ± 0,2 l/h/kg.

**Specijalna populacija**

**Dob i pol**

Dob i pol ne utiču značajno na farmakokinetiku venlafaksina i ODV-a.

**CYP2D6 ekstenzivni/slabi metabolizeri**

Koncentracije venlafaksina u plazmi su više kod CYP2D6 slabijih metabolizera nego kod ekstenzivnih metabolizera. Zbog ukupne izloženosti venlafaksina i ODV-a sličnim slabim i ekstenzivnim metabolizerima, nema potrebe za različitim režimima doziranja venlafaksina za ove dvije grupe.

**Pacijenti sa oštećenjem jetre**

Kod Child-Pugh A (blago oštećenje jetre) i Child-Pugh B (umjereno oštećenje jetre) subjekata, vrijeme poluživota venlafaksina i ODV je bilo produženo u odnosu na zdrave subjekte. Oralni klirens venlafaksina i ODV-a je bio umanjen. Veliki stepen promjenjljivosti među subjektima je primijećen. Postoje ograničeni podaci za pacijente sa teškim oštećenjem jetre (pogledati dio 4.2).

**Pacijenti sa oštećenjem bubrega**

Kod pacijenata na dijalizi, poluživot eliminacije venlafaksina je produžen za oko 180% i klirens je smanjen za oko 57% u poređenju sa zdravim subjektima, dok je poluživot eliminacije ODV produžen za oko 142% i klirens je smanjen za oko 56%. Prilagođavanje doze je neophodno kod pacijenata sa teškim bubrežnim oštećenjima i kod pacijenata koji su na hemodijalizi (pogledati dio 4.2).

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja sa venlafaksinom kod pacova i miševa nisu pokazala nikakve dokaze o kancerogenosti. Venlafaksin nije bio mutagen u širokom spektru *in vitro* i *in vivo* testova.

Ispitivanja o reproduktivnoj toksičnosti kod životinja su kod pacova pokazala smanjenje težine kod mladunaca, povećanje stepena mrtvorođenih mladunaca, i povećanje smtrnosti mladunaca tokom prvih pet dana laktacije. Uzrok ovih smrti je nepoznat. Ovi efekti su se javili na 30 mg/kg/dnevno, četiri puta ljudska doza od 375 mg venlafaksina (na bazi mg/kg). Doza bez efekta u ovom istraživanju je bila 1,3 puta ljudska doza. Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Smanjenja plodnost je primijećena u ispitivanjima u kojima su i muški i ženski pacovi bili izloženi djelovanju ODV-a. Ova izloženost je otprilike jedan do dva puta ljudske venlafaksin doze od 375 mg/dnevno. Relevantnost za ljude ovog nalaza je nepoznata.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Zanfexa XR 75 mg kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Šećerne sfere (sadrže saharozu)

Hidroksipropilceluloza

Hidroksipropilmetilceluloza

Talk

Polimerni omotač E-7-19030 (etilceluloza; amonijum-hidroksid; dibutil-sebakat; oleinska kiselina; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni)

Tvrde želatinske kapsule (boja quinoline žuta E104, boja sunset žuta E110; titan-dioksid E171; želatin)

Zanfexa XR 150 mg kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Šećerne sfere (sadrže saharozu)

Hidroksipropilceluloza

Hidroksipropilmetilceluloza

Talk

Polimerni omotač E-7-19030 (etilceluloza; amonijum-hidroksid; dibutil-sebakat; oleinska kiselina; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni)

Tvrde želatinske kapsule (boja patent plava E131; boja quinoline žuta E104, boja sunset žuta E110; titan-dioksid E171; želatin)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

3 (tri) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25° C, u originalnom pakovanju.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 tvrdih kapsula sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 kapsula (3 blistera po 10 kapsula), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorišćenog lijeka, ili otpadnih materija koji potiču od lijeka**

Nema posebnih upozorenja.

Neiskorišten lijek ili ambalažu odlagati prema lokalnim propisima za odlaganje farmaceuskog otpada.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

ZANFEXA XR 75 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda: 04-07.3-2-10323/20 od 05.04.2022.

ZANFEXA XR 150 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda: 04-07.3-2-10324/20 od 05.04.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Novembar, 2023. g.