

**PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, CEST PODÁNÍ,  
DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH ZEMÍCH**

<u>Členská země</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyslený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rakousko	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Vienna Rakousko	Efectin 50 mg – Tabletten	50 mg	Tablety	Perorální podání
Kypr	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Řecko	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Kypr	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Řecko	Efexor	50 mg	Tablety	Perorální podání
Kypr	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athens, Řecko	Efexor	75 mg	Tablety	Perorální podání
Dánsko	John Wyeth & Brother Ltd. New Lane Havant, Hants PO9 2NG Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Velká Británie	Efexor	75 mg	Tablety	Perorální podání

Francie	Wyeth Pharmaceuticals Francie Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francie	Effexor	25 mg	Tablety	Perorální podání
Francie	Wyeth Pharmaceuticals Francie Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francie	Effexor	50 mg	Tablety	Perorální podání
Francie	Wyeth Pharmaceuticals Francie Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Francie	Trevilor	50 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Německo	Trevilor Tabletten 25mg	25 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Německo	Trevilor Tabletten 37.5mg	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Německo	Trevilor Tabletten 50mg	50 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Muenster Německo	Trevilor Tabletten 75mg	75 mg	Tablety	Perorální podání
Řecko	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Řecko	EFEXOR	25 mg	Tablety	Perorální podání

Řecko	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Řecko	EFEXOR	37,5 mg	Tablety	Perorální podání
Řecko	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Řecko	EFEXOR	50 mg	Tablety	Perorální podání
Řecko	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athens, Řecko	EFEXOR	75 mg	Tablety	Perorální podání
Island	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Irsko	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Irsko	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Velká Británie	Efexor	75 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Efexor	25 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání

Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Efexor	50 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Efexor	75 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Faxine	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Faxine	50 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Wyeth Medica Irsko Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irsko	Faxine	75 mg	Tablety	Perorální podání
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Velká Británie	Efexor	75 mg	Tablety	Perorální podání
Norsko	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG, Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání

Španělsko	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Španělsko	VANDRAL 37,5 mg comprimidos	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Španělsko	VANDRAL 50 mg comprimidos	50 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Španělsko	VANDRAL 75 mg comprimidos	75 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Španělsko	Dobupal 37,5 mg comprimidos	37.5 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Španělsko	Dobupal 50 mg comprimidos	50 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Španělsko	Dobupal 75 mg comprimidos	75 mg	Tablety	Perorální podání
Velká Británie	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Velká Británie	Efexor	25 mg	Tablety	Perorální podání
Velká Británie	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Velká Británie	Efexor	37.5 mg	Tablety	Perorální podání

Velká Británie	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Velká Británie	Efexor	50 mg	Tablety	Perorální podání
Velká Británie	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Velká Británie	Efexor	75 mg	Tablety	Perorální podání

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH  
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**



## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU EFEXOR A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Efexor byl zahrnut do seznamu přípravků, u nichž by měl být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) (CMD(h)) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o schválení výše uvedeného přípravku (a přípravků souvisejících názvů), uvědomila Evropská komise sekretariát výboru CHMP agentury EMA o oficiálním předložení záležitosti k posouzení podle článku 30 směrnice 2001/83/ES v platném znění, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy a sjednotily se souhrny údajů o přípravku v celé EU.

Postup sjednocení se týkal následujících oddílů souhrnu údajů o přípravku.

#### **Souhrn údajů o přípravku – oddíl 4.1 Terapeutické indikace**

Oddíl 4.1 souhrnu údajů o přípravku by měl být podle požadavku Evropské komise sjednocen tak, aby v něm byly zahrnuty níže uvedené a popsané terapeutické indikace:

- „*léčba závažných depresivních epizod*“, neměl by být uváděn vztah k přidružené úzkosti, jelikož studie navržené k určení anxiolytického účinku venlafaxinu odhalily, že je obtížné odlišit úzkost od současně probíhající depresivní poruchy,

- „*prevence opakování závažných depresivních epizod*“, která byla dostatečně podpořena poskytnutými údaji. (Indikace „*prevence relapsu deprese*“ byla vypuštěna, protože na základě stávajících pokynů Evropské unie je indikace relapsu již obsažena, jestliže byla schválena indikace závažných depresivních epizod). Menšina členů výboru CHMP byla názoru, že tato indikace by měla být vypuštěna z oddílu 4.1 a do oddílu 4.2 by mělo být zahrnuto sdělení, že dlouhodobější léčba může být vhodná také k prevenci opakování závažných depresivních epizod.

#### **Souhrn údajů o přípravku – oddíl 4.2 Dávkování a způsob podání**

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby sjednotil následující texty o dávkování v souhrnu údajů o přípravku:

- omezení délky trvání léčby při maximální denní dávce 375 mg na 4 týdny,
- rozdíly v maximální doporučené denní dávce.

Závažné depresivní epizody: výbor CHMP dospěl k názoru, že maximální dávka 375 mg přípravku Efexor denně je v dlouhodobé perspektivě bezpečná a účinná, a doporučil, aby byla ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku schválena bez omezení délky trvání.

Použití u starších pacientů: na základě publikovaných údajů, které dokládají, že s narůstajícím věkem se zvyšuje pravděpodobnost poškození ledvin i náchylnost ke změnám v senzitivitě a afinitě k neurotransmiterům, bylo schváleno nové znění části souhrnu údajů o přípravku, která se týká použití přípravku u starších pacientů. Bylo schváleno, že „*Žádné zvláštní úpravy dávkování založené pouze na základě vyššího věku pacienta nejsou považovány za nutné*“. Do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku však byla zahrnuta také doporučení dbát zvýšené pozornosti při léčbě starších pacientů, používat nejnižší účinnou dávku a pozorně sledovat starší pacienty, pokud je nutné dávku zvýšit.

Použití u dětí a mladistvých (do 18 let): bylo schváleno, že „*Užívání venlafaxinu není doporučeno dětem a mladistvým*“. Do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku bylo zahrnuto též sdělení zdůrazňující, že kontrolované studie u dětí neprokázaly účinnost venlafaxinu v indikaci „závažná depresivní porucha“.

Použití u pacientů s poškozením jater: bylo schváleno, aby do souhrnu údajů o přípravku bylo zahrnuto doporučení použít s ohledem na variabilitu clearance mezi pacienty s poškozením jater individuální úpravu dávkování.

Použití u pacientů s poškozením ledvin: bylo schváleno, že individualizace dávkování může být žádoucí, a tento návrh byl zohledněn ve sjednoceném znění souhrnu údajů o přípravku.

Abstinenční příznaky pozorované při vysazení venlafaxinu: na základě navrženého znění souhrnu údajů o přípravku v části týkající se selektivních inhibitorů reabsorpce serotoninu (SSRI) / selektivních inhibitorů reabsorpce norepinefrinu (SNRI) (oddíly 4.2, 4.4 a 4.8), které přezkoumala pracovní skupina pro farmakovigilanci, bylo schváleno, že tento text bude začleněn do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku.

#### **Souhrn údajů o přípravku – oddíl 4.3 Kontraindikace**

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby sjednotil znění oddílu 4.3, v němž bylo třeba posoudit následující rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku:

- inhibitory monoaminoxidázy,
- kardiovaskulární bezpečnost,
- nekontrolovaná hypertenze.

Držitel rozhodnutí o registraci se domníval, že pro venlafaxin by měly být kontraindikovány všechny inhibitory monoaminoxidázy. Výbor CHMP nicméně dospěl k názoru, že kontraindikovány by měly být pouze neselektivní inhibitory blokuující monoaminoxidázu ireverzibilně a že, pokud jde o reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, postačí uvést důrazné upozornění v oddíle 4.4 a v oddíle 4.5 souhrnu údajů o přípravku. Souhrn údajů o přípravku byl pozměněn tak, aby odrážel stanovisko výboru CHMP.

Byla předložena nová zpráva ze studie, která dospěla k závěru, že užívání venlafaxinu u pacientů s depresí či úzkostí není ve srovnání s SSRI fluoxetinem a citalopramem či dusolepinem spojeno s žádným nadměrným rizikem náhlé smrti srdeční. S ohledem na kardiovaskulární bezpečnost bylo schváleno, že kontraindikace nebyla potvrzena a že upravené znění oddílu 4.4 bylo dostatečné. Držitel rozhodnutí o registraci se domníval, že kontraindikace pro pacienty s nekontrolovanou hypertenzí není oprávněná. Vzhledem k tomu, že tato důrazná upozornění doporučující monitorování krevního tlaku pro všechny pacienty před zahájením léčby byla uvedena v oddíle 4.4, výbor CHMP souhlasil s tím, že kontraindikace pro pacienty s nekontrolovanou hypertenzí není oprávněná.

#### **Souhrn údajů o přípravku – oddíl 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby sjednotil znění oddílu 4.4, v němž bylo třeba posoudit následující rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku:

- zmiňování zpráv o projevech agresivity v souvislosti se začátkem a přerušením léčby,
- léčba dětí a mladistvých do 18 let, kterou výbor CHMP v roce 2005 doporučil zahrnout do oddílu 4.4 souhrnu údajů o přípravku (rozhodnutí Komise ze dne 19. srpna 2005).

S ohledem na zprávy o projevech agresivity bylo odsouhlaseno zařadit do souhrnu údajů o přípravku formulaci uvádějící, že u pacientů, kteří užívají venlafaxin, může při zahájení léčby, změně dávkování a přerušení léčby dojít k agresivním projevům.

Souhlasu bylo dosaženo rovněž ohledně upozornění, které se týká použití přípravku Eflexor při léčbě dětí a mladistvých do 18 let, a toto upozornění bylo zařazeno do oddílu 4.4.

#### **Souhrn údajů o přípravku - oddíl 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby sjednotil znění oddílu 4.5 souhrnu údajů o přípravku, v němž bylo třeba posoudit následující rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku:

- inhibitory monoaminoxidázy.

Držitel rozhodnutí o registraci si přál zachovat kontraindikaci všech inhibitorů monoaminoxidázy, výbor CHMP však dospěl k názoru, že kontraindikovány by měly být jen neselektivní ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy a že, pokud jde o reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, postačí

uvést důrazné upozornění v oddíle 4.5 souhrnu údajů o přípravku. Souhrn údajů o přípravku byl pozměněn podle stanoviska výboru CHMP. Ve sjednoceném znění oddílu 4.4 je uvedeno, že by současně neměly být podávány neselektivní inhibitory monoaminoxidázy a že reverzibilní selektivní inhibitory monoaminoxidázy, jako je například moklobemid, se vzhledem k riziku serotoninového syndromu v kombinaci s venlafaxinem nedoporučují.

#### **Souhrn údajů o přípravku – oddíl 4.8 Nežádoucí účinky**

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby uvedl rozdíly mezi nežádoucími účinky uvedenými v souhrnech údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni a svými Core Data Sheet dokumenty (dokumenty obsahujícími klíčové údaje) a aby uspořádal oddíl 4.8 podle tříd orgánových systémů dle MedDRA. Držitel rozhodnutí o registraci dokončil hodnocení poruch močových cest i výskytu gastrointestinálního krvácení a souhlasil s tím, že je přidá do seznamu nežádoucích účinků. Do seznamu nežádoucích účinků léku byl přidán také psychomotorický neklid. Po přezkoumání byla do tohoto seznamu přidána také zimnice, zmatenost, odosobnění, bolest hlavy, poruchy menstruace, palpitace a polakisurie. Držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasil s formulací v oddíle 4.8 souhrnu údajů o přípravku, který byl schválen skupinami PhVWP/CMD(h) pro všechna antidepresiva, protože sebevražedné myšlenky nejsou považovány u dospělých pacientů za nežádoucí účinek, ale souhlasil, že dodrží nařízené označení tříd.

#### **ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH**

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci, byly hodnoceny na základě předložené dokumentace a vědeckých diskusí v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Efexor a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III.

**PŘÍLOHA III**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 25 mg tablety  
Efexor a související názvy (viz Příloha I) 37,5 mg tablety  
Efexor a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tablety  
Efexor a související názvy (viz Příloha I) 75 mg tablety

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se národní údaje]

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

[Doplní se národní údaje]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikace

Léčba těžkých depresivních epizod.

K prevenci recidivy těžkých depresivních epizod.

### 4.2. Dávkování a způsob podání

#### Těžké depresivní epizody

Doporučená zahajovací dávka venlafaxinu s rychlým uvolňováním je 75 mg/den podaná ve dvou nebo třech jednotlivých dávkách s jídlem. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku venlafaxinu zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek lze provádět 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 těžkých depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidivy MDE stejná jako dávka užívaná k léčení stávající epizody.

Podávání antidepresiv má pokračovat po dobu alespoň 6 měsíců po dosažení remise.

#### Podávání starším pacientům

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, souvisejícím s věkem). Vždy má být užívána nejnižší účinná dávka a v případě, že je nutné dávku zvýšit, mají být pacienti pečlivě sledováni.

#### Podávání dětem a dospívajícím do 18 let

Použití venlafaxinu u dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Kontrolované klinické studie u dětí a dospívajících s těžkou 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.

#### Podávání pacientům s jaterním poškozením

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

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

#### Podávání pacientům s poruchou funkce ledvin

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

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

#### Příznaky pozorované při ukončení podávání venlafaxinu

Přípravek se nemá rychle vysazovat. Při ukončení léčby venlafaxinem by měly být dávky postupně snižovány po dobu minimálně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení (viz bod 4.8.). 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.

K perorálnímu podávání.

Doporučuje se užívat tablety venlafaxinu s okamžitým uvolňováním s jídlem, každý den přibližně ve stejnou dobu.

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

### **4.3. Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současná léčba ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAOIs) 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 MAOI.

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

#### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### 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 sledováni až do dosažení klinického zlepšení. Podle obecných klinických zkušeností se nejvyšší riziko suicidia může zvýšit v ranných stádiích uzdravení.

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 těžkou depresivní poruchou. Při léčení ostatních psychiatrických poruch mají být proto dodržována stejná preventivní opatření jako u pacientů s těžkou 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 zvyšují riziko suicidálního chování v porovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

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

##### Užívání u dětí a dospívajících do 18 let

Efexor by se neměl podávat dětem a dospívajícím do 18 let. V klinických studiích s antidepresivou u dětí a dospívajících bylo suicidální chování (suicidální pokusy a suicidální myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné 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 může se v průběhu léčení venlafaxinem vyskytnout potenciálně život ohrožující stav, serotoninový syndrom, zvláště při souběžném podávání jiných léčiv, která mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmitterové systémy (viz bod 4.3 a 4.5).

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny mentálního stavu (např. vzrušení, halucinace, koma), vegetativní labilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární změny (např. hyperreflexie, nekoordinace) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem).

##### Glaukom úzkého úhlu

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

##### Krevní tlak



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

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 jeho předávkování, zjištěny fatální arytmie. U pacientů s vysokým rizikem závažné srdeční arytmie je proto třeba před předepsáním venlafaxinu zvážit rizika a přínosy terapie.

#### Křeče

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

#### Hyponatrémie

Při podávání venlafaxinu se mohou vyskytnout případy hyponatrémie 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. U pacientů užívajících venlafaxin může být zvýšené riziko krvácení do kůže a sliznic, včetně gastrointestinální hemoragie. 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 3-měsíčních placebem kontrolovaných klinických studiích. V průběhu dlouhodobé léčby je třeba pamatovat na měření hladiny 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.

#### Manie/hypomanie

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

### Agresivita

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

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

### Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou symptomy z vysazení časté, zvláště pokud je ukončení podávání náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s ukončením léčby (při postupném snižování dávek a poté) vyskytly u přibližně 35 % pacientů léčených venlafaxinem a u 17 % pacientů užívajících placebo.

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

### 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.

### Intolerance laktózy

Pacienti se vzácnou hereditární nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy, nebo s glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměli užívat tento lék.

## **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI)

#### *Ireverzibilní neselektivní MAOI*

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

#### *Reverzibilní, selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)*

Kombinace venlafaxinu s reverzibilním a selektivním MAOI, jako je moklobemid, se nedoporučuje, pro možné riziko rozvoje serotoninového syndromu. Mezi zahájením léčení venlafaxinem po ukončení léčení reverzibilním inhibitorem MAO může následovat kratší ukončovací perioda než 14 dnů.

Doporučuje se, aby podávání venlafaxinu bylo ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léčby jakýmkoli reverzibilním MAOI (viz bod 4.4).

#### *Reverzibilní, neselektivní MAOI (linezolid)*

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

U pacientů kteří ukončili užívání MAOI a ihned zahájili užívání venlafaxinu nebo u těch, kteří ukončili užívání venlafaxinu před zahájením užívání MAOI, 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 serotonergních látek, může se v průběhu léčení venlafaxinem vyskytnout serotoninový syndrom, zvláště při souběžném podávání jiných látek, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmiterový systém (např. triptany, SSRI, další SNRI, lithium, sibutramin, tramadol nebo rostlina třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]), s léčivými přípravky zhoršujícími metabolismus serotoninu (včetně MAOI), nebo s prekurzory serotoninu (např. potravinové doplňky s obsahem tryptofanu).

V případě že souběžné léčení venlafaxinem s SSRI, SNRI, 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.

#### Etanol

Klinické studie prokázaly, že venlafaxin nezhoršuje změnu psychických ani motorických schopností, způsobenou etanolem. Avšak podobně jako u všech látek ovlivňujících CNS by měli být pacienti poučeni, aby po dobu užívání venlafaxinu nepili alkohol.

#### Účinek jiných léčivých přípravků na venlafaxin

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

Farmakokinetická studie s ketokonazolem u rychlých (EM) a pomalých (PM) metabolizátorů CYP2D6 vedla k vyšší AUC venlafaxinu (o 70 %, resp. 20 %) a O-desmethylvenlafaxinu (o 33 %, resp. 23 %) po podání ketokonazolu. Souběžné podávání inhibitorů CYP3A4 (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 CYP3A4 souběžně s venlafaxinem.

#### Účinek venlafaxinu na jiné léčivé přípravky

##### *Lithium*

Při souběžném podávání venlafaxinu a lithia se může objevit serotoninový syndrom (viz Serotonergní 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 až 4,5 násobnému zvětšení AUC u 2-hydroxydesipraminu po podávání denních dávek venlafaxinu 75 mg až 150 mg. Imipramin neovlivnil farmakokinetiku venlafaxinu ani O-desmethylvenlafaxinu. Klinický význam těchto interakcí není znám. Při současném podávání venlafaxinu a imipraminu je třeba dbát opatrnosti.

#### *Haloperidol*

Farmakokinetická studie s haloperidolem prokázala pro haloperidol: snížení celkové perorální clearance o 42 %, zvětšení AUC o 70 % a zvýšení  $C_{\max}$  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  $\alpha$ -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.

## **4.6. 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 náhlého vysazení, pokud byl venlafaxin podáván až do narození nebo vysazen krátce před ním. Někteří novorozenci vystavení účinkům venlafaxinu koncem třetího trimestru měli komplikace vyžadující výživu sondou, podporu dýchání nebo prodlouženou hospitalizaci. Takové komplikace mohou vzniknout ihned při porodu.

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

### Kojení

Venlafaxin a jeho účinný metabolit O-desmethylvenlafaxin se vylučují do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojených dětí. Proto je třeba rozhodnout, zda pokračovat

/ukončit užívání Efexoru, přičemž se bere v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie Efexorem pro matku.

#### 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

Nejčastěji (>1/10) hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly nauzea, sucho v ústech, bolest hlavy a pocení (včetně nočních potů).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti.

Četnosti jsou definovány jako: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), četnost neznámá (z dostupných údajů nemohla být zjištěna).

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Četnost neznámá
Poruchy krve a lymfatického systému			Ekchymóza, gastrointestinální hemoragie		Krvácení do sliznice, prodloužená krvácivost, trombocytopenie, krevní dyskrázie, (včetně agranulocytózy, aplastické anémie, neutropenie a pancytopenie)
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená hladina cholesterolu v séru, úbytek hmotnosti	Přírůstek hmotnosti		Abnormální funkční jaterní testy, hyponatrémie, hepatitis, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), zvýšená hladina prolaktinu

<b>Tělesný systém</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Četnost neznámá</b>
Poruchy nervového systému	Sucho v ústech (10,0 %) bolest hlavy (30,3 %)*	Abnormální sny, snížení libida, závratě, zvýšený tonus svalstva (hypertonie), nespavost, nervozita, parestezie, útlum/sedace, tremor, zmatenost, depersonalizace	Apatie, halucinace, myoklonus, vzrušení, porucha koordinace a rovnováhy	Akatizie/psychomotorický neklid, křeče, manická reakce	Neuroleptický maligní syndrom (NMS), serotonergní syndrom, delirium, extrapyramidové reakce (včetně dystonie a dyskínezy), pozdní dyskíneze, suicidiální představy a chování**
Poruchy smyslových orgánů		Poruchy akomodace, mydriáza, poruchy vidění	Změna chuti k jídlu, tinitus		Glaukom uzavřeného úhlu
Srdeční poruchy		Hypertenze, vazodilatace (obvykle návaly horka/náhlé zrudnutí/flush)	Posturální hypotenze, synkopa, tachykardie		Hypotenze, prodloužení QT intervalu, ventrikulární fibrilace, ventrikulární tachykardie (včetně torsade de pointes)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Zívání			Plicní eozinofilie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (20,0 %)	Snížená chuť k jídlu (anorexie), obstipace, zvracení	Skřípání zubů, průjem		Pankreatitis
Poruchy kůže a podkoží	Pocení (včetně nočních potů). [12,2 %]		Vyrážka, Alopecie		Multiformní erytém, Stevensonův-Johnsonův syndrom, pruritus, kopřivka
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně					Rabdomyolýza

Tělesný systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Četnost neznámá
Poruchy ledvin a močových cest		Poruchy ejakulace/orgasmu (muži), anorgasmie, erektilní dysfunkce (impotence). ztížené močení (většinou zpomalené močení), menstruační poruchy spojené se zvýšeným krvácením nebo zvýšeným nepravidelným krvácením (např. menoragie, metroragie), polakisurie	Poruchy orgasmu (ženy), menoragie, retence moči		
Celkové poruchy		Astenie (únava), zimnice	Fotosenzitivní reakce		Anafylaxe

\* V souhrnných klinických studiích byla incidence bolesti hlavy 30,3 % ve skupině s venlafaxinem versus 31,3 % ve skupině léčené placebem.

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

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 silných snů), vzrušení nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, bolest hlavy a příznaky chřipky. 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 (viz bod 4.2 a 4.4).

#### Pediatričtí pacienti

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 a, zvláště u těžké depresivní poruchy, sebepoškození.

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

## 4.9. Předávkování

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno předávkování venlafaxinem převážně v kombinaci s alkoholem a/nebo s jinými léčivými přípravky. 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), ventrikulární tachykardie, bradykardie, hypotenze, vertigo a smrt.

Publikované retrospektivní studie uvádějí, že předávkování venlafaxinem může být spojeno s vyšším rizikem úmrtí v porovnání s antidepresivy SSRI, ale s nižším rizikem než je u tricyklických antidepresiv. Epidemiologické studie prokázaly, že pacienti léčení venlafaxinem mají vyšší riziko suicidií než pacienti léčení SSRI. Není jasné, do jaké míry může být toto zjištění vyššího rizika úmrtí přisuzováno toxicitě venlafaxinu při předávkování a do jaké míry toto naopak souvisí s některými charakteristikami pacientů užívajících venlafaxin. Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správným léčebným postupem, aby se snížilo riziko předávkování.

### Doporučená léčba

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX16.

### Předklinické údaje

Má se za to, že antidepresivní účinek venlafaxinu je spojen s potenciací aktivity neurotransmiterů v centrální nervové soustavě. Předklinické studie ukázaly, že venlafaxin a jeho nejvýznamnější metabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV) jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Venlafaxin také slabě inhibuje vychytávání dopaminu. Venlafaxin a jeho aktivní metabolit po akutním podání (jednotlivá dávka) i po chronickém podávání redukuje  $\beta$ -adrenergní odpověď. Venlafaxin a ODV jsou si velmi podobné v celkovém účinku na zpětné vychytávání neurotransmiterů a ve vazbě na receptory.

Venlafaxin nemá prakticky žádnou afinitu k muskarinovým, k  $H_1$ -histaminergním ani k  $\alpha_1$ -adrenergním receptorům mozku potkanů *in vitro*. Farmakologické účinky na tyto receptory se mohou vztahovat k různým nežádoucím účinkům, pozorovaným u léčivých přípravků s obsahem jiných antidepresiv, např. jako anticholinergní, sedativní a kardiovaskulární nežádoucí účinky.

Venlafaxin nemá žádný inhibiční účinek na monoaminoxidázu (MAO).

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

### Těžká depresivní porucha

Účinnost venlafaxinu s okamžitým uvolňováním při léčení těžkých depresivních epizod byl prokázán v pěti randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých studiích, trvajících od 4 do 6 týdnů s dávkami až 375 mg/den. Účinnost venlafaxinu s prodlouženým



uvolňováním při léčení těžkých depresivních epizod byla stanovena ve dvou placebem kontrolovaných krátkodobých studiích, trvajících 8 a 12 týdnů, s dávkami v rozmezí od 75 do 225 mg/den.

V jedné dlouhodobé studii byli dospělí ambulantní pacienti, kteří reagovali v průběhu 8-týdenní otevřené studie na podávání venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním (75, 150 nebo 225 mg), randomizováni, aby pokračovali se stejným dávkováním venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním nebo placebo po dobu až 26 týdnů a byl u nich sledován relaps.

Účinnost venlafaxinu v prevenci rekurentních depresivních epizod byla hodnocena po dobu 12 měsíců ve druhé dlouhodobé, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u dospělých ambulantních pacientů s rekurentními těžkými depresivními epizodami, kteří v poslední epizodě deprese odpovídali na léčbu venlafaxinem (100 až 200 mg/den podle schématu b.i.d.).

## 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  $5\pm 2$  hodiny a pro ODV  $11\pm 2$  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 do 450 mg/den má venlafaxin a ODV lineární kinetiku.

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Metabolismus

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

### Vylučování

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 CYP2D6 mají vyšší plazmatické koncentrace venlafaxinu než silní metabolizátoři. Protože však celková expozice (AUC) venlafaxinu a ODV je u pomalých a rychlých metabolizátorů podobná, není třeba dvou rozdílných dávkovacích režimů pro tyto dvě skupiny.

#### *Pacienti sporuchou 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).

#### *Pacienti s poruchou 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 mrtvých 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 po dávkách 30 mg/kg/den, které 4 x 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**

[Doplní se národní údaje]

### **6.2. Inkompatibility**

[Doplní se národní údaje]

### **6.3. Doba použitelnosti**

[Doplní se národní údaje]

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

[Doplní se národní údaje]

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Doplní se národní údaje]

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplní se národní údaje]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

{DD/MM/YYYY}

[Doplní se národní údaje]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/YYYY

[Doplní se národní údaje]

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A STŘEDNÍM OBALU**  
**Kartonová krabička/Lahvička/Lahvička na tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 25 mg tablety

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

[doplň se národní údaje]

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

[doplň se národní údaje]

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Tableta

[doplň se národní údaje]

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[doplň se národní údaje]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

[doplň se národní údaje]

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Názvy a adresy}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplň se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplň se národní údaje]

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A STŘEDNÍM OBALU**  
**Kartonová krabička/Lahvička/Lahvička na tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 37,5 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

[doplní se národní údaje]

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

[doplní se národní údaje]

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Tableta

[doplní se národní údaje]

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[doplň se národní údaje]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

[doplň se národní údaje]

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Názvy a adresy}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplň se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplň se národní údaje]



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A STŘEDNÍM OBALU**  
**Kartonová krabička/Lahvička/Lahvička na tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

[doplní se národní údaje]

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

[doplní se národní údaje]

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Tableta

[doplní se národní údaje]

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[doplň se národní údaje]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

[doplň se národní údaje]

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Názvy a adresy}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplň se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplň se národní údaje]

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A STŘEDNÍM OBALU**  
**Kartonová krabička/Lahvička/Lahvička na tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 75 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

[doplní se národní údaje]

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

[doplní se národní údaje]

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Tableta

[doplní se národní údaje]

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[doplň se národní údaje]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

[doplň se národní údaje]

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Názvy a adresy}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplň se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplň se národní údaje]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**Fólie blistru**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 25 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název}

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**Fólie blistru**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 37,5 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název}

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**Fólie blistru**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název}

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**Fólie blistru**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 75 mg tablety

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název}

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Efexor a související názvy (viz Příloha I) 25 mg tablety  
Efexor a související názvy (viz Příloha I) 37,5 mg tablety  
Efexor a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tablety  
Efexor a související názvy (viz Příloha I) 75 mg tablety

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

Venlafaxinum

### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je EFEXOR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EFEXOR užívat
3. Jak se EFEXOR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EFEXOR uchovávat
6. Další informace

## **1. CO JE EFEXOR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

EFEXOR je antidepresivum, které patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Tato skupina léčiv se používá k léčení deprese a dalších onemocnění, jako např. úzkostné poruchy. Má se za to, že lidé kteří jsou depresivní a/nebo úzkostní, mají nižší hladinu serotoninu a noradrenalinu v mozku. Není zcela známo, jak antidepresiva fungují, ale mohou pomáhat tím, že zvyšují hladinu serotoninu a noradrenalinu v mozku.

EFEXOR je určen k léčbě dospělých s depresí. Správná léčba deprese je důležitá k tomu, aby Vám bylo lépe. Pokud tyto poruchy nejsou léčeny, Vaše potíže mohou přetrvávat a stát závažnějšími a hůře léčitelnými.

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE EFEXOR UŽÍVAT**

### **Neužívejte EFEXOR**

- máte-li alergii na venlafaxin nebo na kteroukoli další složku přípravku EFEXOR.
- užíváte-li nebo jste v posledních 14 dnech užívali léky nazývané ireversibilní inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), které se užívají k léčbě deprese nebo Parkinsonovy choroby. Užívání ireversibilních MAOI s jinými léky včetně přípravku EFEXOR může vyvolat závažné nebo dokonce život ohrožující nežádoucí účinky. Rovněž musíte vyčkat nejméně 7 dní po ukončení užívání přípravku EFEXOR, než začnete užívat nějaký ireversibilní MAOI (viz také „Serotoninový syndrom“ a „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).

## **Zvláštní opatření při použití přípravku EFEXOR je zapotřebí**

- Užíváte-li další léky, které při současném užívání s přípravkem EFEXOR mohou zvýšit riziko rozvoje serotoninového syndromu (viz bod „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).
- Máte-li oční problémy, jako např. určitý druh glaukomu (zvýšený nitrooční tlak).
- Máte-li nebo jste měli vysoký krevní tlak.
- Máte-li v anamnéze srdeční onemocnění.
- Máte-li v anamnéze záchvaty (křeče).
- Máte-li v anamnéze nízkou hladinu sodíku v krvi (hyponatrémie).
- Máte-li sklon ke vzniku podlitin nebo k častému krvácení (porucha krvácení) nebo pokud užíváte další léky, které mohou zvýšit riziko krvácení.
- Zvyšuje-li se Vám hladina cholesterolu.
- Máte-li nebo někdo z Vaší rodiny má nebo měl mánií nebo bipolární poruchu (nadměrný pocit vzrušení nebo euforie).
- Máte-li v anamnéze agresivní chování.

EFEXOR může vyvolat pocit neklidu nebo neschopnosti sedět nebo stát na místě. Pokud se Vám to přihodí, měl/a byste informovat lékaře.

Pokud se vás týká kterýkoli z těchto stavů, sdělte to prosím svému lékaři předtím, než začnete užívat EFEXOR.

### Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkostné poruchy

Jestliže máte depresi a/nebo máte úzkostnou poruchu, můžete mít někdy myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu. Tyto se mohou zvýšit poté, co začnete poprvé užívat antidepresiva, protože všechny tyto léky potřebují určitou dobu, než začnou účinkovat, obvykle kolem dvou týdnů, ale někdy déle.

Je pravděpodobnější, že tyto myšlenky budete mít:

- Jestliže už jste předtím měl/a myšlenky, že se zavraždíte nebo že sám/sama sebe poraníte.
- Jestliže jste mladý/á dospělý/á. Informace z klinických studií ukazují zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (věk do 25 let) s psychiatrickým onemocněním, kteří byli léčeni antidepresivy.

Pokud budete mít kdykoli myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu, ihned vyhledejte lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.

Možná Vám pomůže, když řeknete příbuzným nebo blízkým přátelům, že jste v depresi nebo že máte úzkostnou poruchu, a požádáte je o přečtení této příbalové informace. Můžete je požádat, aby Vám řekli, zda si myslí, že se deprese zhoršuje, nebo že mají obavu ze změn Vašeho chování.

### Sucho v ústech

10 % pacientů léčených venlafaxinem trpí suchem v ústech. To může zvýšit riziko vzniku zubního kazu. Proto byste měl/a věnovat zvláštní pozornost hygieně dutiny ústní.

### Užívání u dětí a dospívajících ve věku do 18 let

EFEXOR by neměli běžně užívat děti a dospívající do 18 let. Měl/a byste také vědět, že u pacientů do 18 let, kteří se léčí některým z této skupiny přípravků, je zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků, jako jsou pokusy o sebevraždu a sebevražedné myšlenky a nepřátelské jednání (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv). Lékař přesto může EFEXOR pacientům do 18 let předepsat, pokud usoudí, že to je v jejich nejlepším zájmu. Pokud lékař předepsal EFEXOR pacientovi do 18 let a chcete se o tom poradit, požádejte o to prosím svého lékaře. Měl/a byste také informovat lékaře, pokud

se u pacienta do 18 let, léčeného přípravkem EFEXOR, objeví nebo zhorší výše uvedené příznaky. Taktéž dlouhodobá bezpečnost s ohledem na další růst, dospívání, a rozvoj poznání a chování při léčení přípravkem EFEXOR nebyla dosud v této věkové skupině prokázána.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užívali v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Lékař by měl rozhodnout, zda můžete užívat EFEXOR současně s dalšími léky.

Nezačínajte užívat ani neukončujte užívání jakéhokoli léku, včetně těch, které jste si koupili bez lékařského předpisu, přírodních a rostlinných přípravků, aniž byste se předtím poradili s lékařem nebo lékárníkem.

- Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI: viz bod „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EFEXOR užívat“).
- Serotoninový syndrom:  
Při léčení venlafaxinem může dojít k potenciálně život ohrožujícímu stavu nazývanému serotoninový syndrom (viz „Možné nežádoucí účinky“), zvláště pak při užívání současně s jinými léky. Příkladem těchto léků jsou:
  - triptany (používané k léčení migrény)
  - léky používané k léčení deprese, např. SNRI, SSRI, tricyklicka, nebo léky s obsahem lithia
  - léky obsahující linezolid, antibiotikum (používané k léčení infekcí)
  - léky obsahující moklobemid, reverzibilní MAOI (používaný k léčení deprese)
  - léky obsahující sibutramin (používaný ke snížení tělesné hmotnosti)
  - léky obsahující tramadol (proti bolesti)
  - léky obsahující rostlinu třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, přírodní rostlinný přípravek, používaný k léčení mírných depresí)
  - léky obsahující tryptofan (používaný při poruchách spánku a depresi)

Známky a příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat kombinaci následujících stavů: neklid, halucinace, ztrátu koordinace, zrychlení srdečního tepu, zvýšení tělesné teploty, náhlé změny krevního tlaku, zesílené reflexy, průjem, bezvědomí, nevolnost, zvracení. Pokud se domníváte, že máte serotoninový syndrom, vyhledejte rychle zdravotnickou pomoc.

Následující léky mohou také ovlivňovat účinek přípravku EFEXOR a měly by být užívány s opatrností. Je obzvláště důležité informovat lékaře a lékárníka, jestliže užíváte léky obsahující:

- Ketokonazol (lék proti plísním)
- Haloperidol nebo risperidon (k léčení psychiatrických stavů)
- Metoprolol (betablokátor k léčení vysokého krevního tlaku a srdečních potíží)

### **Užívání přípravku EFEXOR s jídlem a pitím**

Efexor se má užívat s jídlem (viz bod 3 „JAK SE EFEXOR UŽÍVÁ“).

Po dobu užívání přípravku EFEXOR byste neměli pít alkohol.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud v průběhu užívání EFEXOR otěhotníte, nebo se snažíte otěhotnět, informujte svého lékaře. Měla byste užívat EFEXOR až poté, co lékař zvážil potenciální přínosy a rizika pro Vaše nenarozené dítě.

Pokud užíváte EFEXOR v průběhu těhotenství, informujte o tom svého lékaře nebo porodní asistentku, neboť Vaše dítě by mohlo mít po narození stejné příznaky. Tyto příznaky obvykle začínají v průběhu prvních 24 hodin po narození dítěte. Příznaky mohou zahrnovat neprospívání nebo problémy s dýcháním. Pokud by Vaše dítě mělo po narození tyto příznaky a měla jste obavy, kontaktujte svého lékaře nebo porodní asistentku.

EFEXOR se vylučuje do mateřského mléka. Existuje riziko, že bude účinkovat na dítě. Proto byste se měla poradit s lékařem a on/ona rozhodne, zda přerušíte kojení, nebo léčení přípravkem EFEXOR.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje dokud si neověříte, jak Vás EFEXOR ovlivňuje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku EFEXOR**

[doplň se národní údaje]

## **3. JAK SE EFEXOR UŽÍVÁ**

Vždy užívejte EFEXOR přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistí, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá doporučená počáteční dávka je 75 mg denně, rozdělená do dvou nebo tří jednotlivých dávek. Dávka může být lékařem postupně zvýšena a, pokud je to nutné, až na maximální dávku 375 mg denně při depresi.

Užívejte EFEXOR každý den přibližně ve stejnou denní dobu, ráno a večer.

Efexor se má užívat s jídlem.

Máte-li jaterní nebo ledvinové onemocnění, informujte, prosím, lékaře, neboť je možné, že bude třeba Vaši dávku přípravku EFEXOR upravit .

Nepřestávejte užívat EFEXOR bez předchozí rady s lékařem. (viz bod Jestliže jste přestali užívat EFEXOR).

### **Jestliže jste užili více přípravku EFEXOR, než jste měli**

Jestliže jste užili větší množství přípravku EFEXOR, než máte předepsáno, neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Příznaky možného předávkování mohou zahrnovat zrychlení srdečního tepu, změny v bdělosti (v rozmezí od ospalosti až po kóma), rozmazané vidění, křeče nebo záchvaty a zvracení.

### **Jestliže jste zapomněli užít EFEXOR**

Jestliže zapomenete užít dávku, užijte ji co nejdříve poté, co si to uvědomíte. Pokud však je již čas k užití následující dávky, vynechte zapomenutou dávku. Neužívejte větší množství přípravku EFEXOR, než máte na každý den předepsáno.

### **Jestliže jste přestali užívat EFEXOR**

Nepřestávejte v užívání léčiva ani nesnižujte sami dávku bez vědomí lékaře, a to ani tehdy, cítíte-li se už lépe.

Pokud si Váš lékař myslí, že už nemusíte dále užívat EFEXOR, poradí Vám postupně snižovat dávku předtím, než léčbu úplně ukončíte. Po ukončení užívání přípravku EFEXOR se mohou vyskytnout

nežádoucí účinky, zvláště je-li léčba ukončena náhle nebo když jsou dávky sníženy příliš rychle. Někteří pacienti mohou pocítit nežádoucí účinky jako je únava, závratě, pocit „točení hlavy“, bolest hlavy, nespavost, noční můry, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu, nevolnost, průjem, nervozita, vzrušení, zmatenost, zvonění v uších, mravenčení nebo vzácně vjemy elektrického šoku, slabost, pocení, křeče, nebo příznaky chřipky.

Lékař Vám poradí, jak by měla být léčba přípravkem EFEXOR postupně ukončena. Pocítíte-li některé z těchto příznaků, nebo jiné příznaky, které vás budou trápit, požádejte lékaře o další rady.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i EFEXOR nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### Alergické reakce

Pokud se dostaví některý z následujících účinků, neužívejte dále EFEXOR. Neprodleně informujte svého lékaře nebo se dostavte na pohotovost nejbližší nemocnice:

- Tíha na hrudi, sípání, obtížné polykání nebo dýchání.
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, závratě, bušení srdce, náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka.
- Závažná vyrážka, svědění nebo kopřivka, (vyvýšené červené nebo bílé skvrny na kůži které často svědí).

##### Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, bude možná zapotřebí rychlá lékařská pomoc:

- Srdeční poruchy, jako zrychlený nebo nepravidelný tep, zvýšený krevní tlak.
- Oční poruchy, jako rozmazané vidění nebo rozšířené zornice.
- Nervové poruchy, jako závratě, píchání a mravenčení, pohybové poruchy, křeče nebo záchvaty.
- Psychiatrické poruchy, jako hyperaktivita a euforie.
- Vysazení léku (viz „Jak se EFEXOR užívá“ a „Jestliže jste přestali užívat EFEXOR“)

##### Úplný seznam nežádoucích účinků

Frekvence (pravděpodobnost výskytu) nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

Velmi časté	Postihnou více než 1 uživatele z 10
Časté	Postihnou 1 až 10 uživatelů ze 100
Méně časté	Postihnou 1 až 10 uživatelů z 1000
Vzácné	Postihnou 1 až 10 uživatelů z 10 000
Četnost neznámá	Frekvence nemohla být z dostupných údajů stanovena

- **Poruchy krve a mízního systému**

*Méně časté:* Podlitiny; dehtově černá stolice nebo krev ve stolici, což může být známkou vnitřního krvácení.

*Četnost neznámá:* snížený počet krevních destiček v krvi, vedoucí ke zvýšenému riziku vzniku podlitin a krvácení; poruchy krve, které mohou vést ke zvýšenému riziku infekce

- **Poruchy metabolismu a výživy**

*Časté:* Ztráta hmotnosti, zvýšená hladina cholesterolu

*Méně časté:* Zvýšení hmotnosti  
*Četnost neznámá:* drobné změny hladin jaterních enzymů v krvi; snížená hladina sodíku v krvi; svědění; zežloutnutí kůže nebo oční spojivky; tmavá moč, nebo příznaky podobné chřipce, které jsou příznaky zánětu jater (hepatitis); zmatenost, nadměrný příjem vody (známý jako SIADH); abnormální tvorba mateřského mléka.

- **Poruchy nervového systému**

*Velmi časté:* Sucho v ústech; bolest hlavy  
*Časté:* Abnormální sny; snížený pohlavní pud; závratě; zvýšené svalové napětí; nespavost; nervozita; mravenčení; útlum; třes; zmatenost; pocit odloučení (odpojení) od sebe samotného a od skutečnosti  
*Méně časté:* Nedostatek citu nebo emocí; halucinace; nechtěné pohyby svalů; agitovanost/vzrušení; porušená koordinace a rovnováha  
*Vzácné:* Pocit neklidu nebo neschopnost sedět nebo stát na místě; křeče nebo záchvaty; nadměrný pocit vzrušení nebo euforie  
*Četnost neznámá:* Vysoká teplota se ztuhlými svaly, zmatenost nebo vzrušení a pocení, nebo záškuby svalů, které nelze ovládat, což mohou být příznaky závažných stavů, známých jako neuroleptický maligní syndrom; pocit euforie, netečnost, trvalé rychlé pohyby očí, nemotornost, neklid, pocit opilosti, pocení nebo svalová ztuhlost, což jsou příznaky serotoninergního syndromu; dezorientace a zmatenost často spojená s halucinacemi (delirium); ztuhlost, stahy a nedobrovolné pohyby svalů; myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu

- **Poruchy vidění a sluchu**

*Časté:* Rozmazané vidění  
*Méně časté:* Změny chuti; zvonění v uších (tinitus)  
*Četnost neznámá:* Těžké bolesti očí a zhoršené nebo rozmazané vidění

- **Srdeční a cévní poruchy**

*Časté:* Zvýšení krevního tlaku; návaly horka/náhlé zrudnutí; bušení srdce  
*Méně časté:* Pocit závratě (zvláště po příliš rychlém napřímení), mdloba, zrychlení srdečního rytmu  
*Četnost neznámá:* Snížení krevního tlaku; nenormální, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, který může vést ke mdlobám

- **Poruchy dýchání**

*Časté:* Zívání.  
*Četnost neznámá:* Kašel, sípání, dušnost a vysoká teplota, což jsou příznaky zánětu plic spojeného se zvýšením počtu bílých krvinek (plicní eozinofilie)

- **Poruchy trávicího traktu**

*Velmi časté:* Nevolnost  
*Časté:* Snížená chuť k jídlu, zácpa, zvracení.  
*Méně časté:* Skřípání zubů, průjem  
*Četnost neznámá:* Silné bolesti břicha nebo zad (které mohou indikovat závažné problémy střev, jater nebo slinivky břišní)

- **Poruchy kůže a podkoží**

*Velmi časté:* Pocení (včetně nočních potů)  
*Méně časté:* Vyrážka; výrazné vypadávání vlasů  
*Četnost neznámá:* Kožní vyrážka, která může vést k těžkým puchýřům a olupování kůže; svědění; mírná vyrážka

- **Poruchy svalů**

*Četnost neznámá:* Nevysvětlitelná bolest svalů, bolestivost na tlak, nebo slabost (rabdomyolýza)

- **Poruchy ledvin a močových cest**  
*Časté:* Obtížné močení; zvýšená frekvence močení  
*Méně časté:* Neschopnost močit
- **Poruchy pohlavních orgánů**  
*Časté:* Abnormální výron semene/orgasmus (muži), neschopnost orgasmu, porucha erekce (impotence); poruchy menstruace jako zvýšené krvácení nebo zvýšená nepravidelnost krvácení  
*Méně časté:* Abnormální orgasmus (ženy)
- **Celkové poruchy**  
*Časté:* Astenie (slabost); zimnice  
*Méně časté:* Nadměrná citlivost na sluneční záření  
*Četnost neznámá:* Otok tváře nebo jazyka, dušnost, nebo obtížné dýchání, často s kožní vyrážkou (což může být závažná alergická reakce)

EFEXOR někdy vyvolává nežádoucí účinky, kterých si nemusíte být vědomi, jako zvýšení krevního tlaku nebo abnormální srdeční rytmus; mírné změny hladin jaterních enzymů, sodíku nebo cholesterolu v krvi. Vzácněji může EFEXOR snižovat počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému riziku podlitin nebo krvácení. Váš lékař proto může příležitostně provést vyšetření krve, zvláště pokud užíváte EFEXOR dlouhodobě.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo všimnete-li si jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK EFEXOR UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

EFEXOR nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

[doplň se národní údaje]

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co EFEXOR obsahuje

Léčivou látkou je venlafaxin.

[doplň se národní údaje]

### Jak EFEXOR vypadá a co obsahuje toto balení

[doplň se národní údaje]

Tablety

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I - doplň se národní údaje]



{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**Tento léčivý přípravek je registrován v členských zemích EU pod těmito názvy:**

Rakousko	Efectin 50 mg -Tabletten
Kypr, Dánsko, Finsko, Řecko, Island, Irsko, Malta, Norsko, Velká Británie	Efexor
Francie	Effexor Trevilor
Německo	Trevilor Tabletten 25 mg Trevilor Tabletten 37.5 mg Trevilor Tabletten 50 mg Trevilor Tabletten 75 mg
Itálie	Efexor Faxine
Španělsko	Vandral 37,5 mg comprimidos Vandral 50 mg comprimidos Vandral 75 mg comprimidos

\*[Na trhu nemusí být všechny uvedené přípravky a jejich síly]

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/YYYY}**

[doplní se národní údaje]