

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕН
ДАТА 03.11.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Velaxin® 37,5 mg prolonged release hard capsules
Velaxin® 75 mg prolonged release hard capsules
Velaxin® 150 mg prolonged release hard capsules

Велаксин 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Велаксин 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Велаксин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: всяка капсула съдържа съответно 37,5 mg, 75 mg и 150 mg venlafaxine (под формата на 42,42 mg, 84,84 mg и 169.68 mg venlafaxine hydrochloride).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване, твърди

Velaxin 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Твърди желатинови капсули размер 3 с непрозрачна оранжева и прозрачна безцветна част, които съдържат 109,55 mg охрено-жълти филмирани и бели нефилмирани пелети.

Velaxin 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Твърди желатинови капсули размер 2 с непрозрачна червена и прозрачна безцветна част, които съдържат 219,08 mg охрено-жълти филмирани и бели нефилмирани пелети.

Velaxin 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Твърди желатинови капсули размер 0EL с непрозрачна червена и прозрачна безцветна част, които съдържат 438,15 mg охрено-жълти филмирани и бели нефилмирани пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на всички видове депресивни разстройства, включително депресии, съчетани с тревожност.
- Предотвратяване на следващи депресивни епизоди (профилактика на рецидиви) след постигане на адекватен клиничен отговор.
- Лечение на социална фобия (социално тревожно разстройство)
- Лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГАР)
- Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия



4.2. Дозировка и начин на приложение

Депресия:

Препоръчваната доза е 75 mg веднъж дневно. При повечето пациенти тази доза обикновено е достатъчна.

Дневната доза може да бъде увеличавана с 37,5 – 75 mg на всеки две седмици или повече, но на не по-малко от 4 дневни интервали до постигане на желания отговор. Максималната препоръчвана доза за пациенти с умерено изразена депресия е 225 mg дневно, а за пациенти с по-тежка депресия – 375 mg дневно. Впоследствие дозата трябва да се намалява постепенно до минималната ефективна доза по отношение отговора и поносимостта от страна на пациента. Може да има повишен риск от нежелани лекарствени реакции при по-високите дози.

Генерализирана тревожност (генерализирано тревожно разстройство) и социално тревожно разстройство (социална фобия):

Препоръчваната доза е 75 mg веднъж дневно. При повечето пациенти тази доза е достатъчна. При липса на значимо подобрение в рамките на 2 седмици от лечението дневната доза може да бъде увеличена до 150 mg приложена веднъж дневно.

В случаите с дневна доза от 75 mg, анксиолитичният ефект е бил наблюдаван след 1 седмица.

Паническо разстройство с или без агорафобия:

Препоръчва се лечението да започне с ниска начална доза – 37,5 mg дневно през първата седмица на лечението, тъй като тези пациенти са с повишен риск от възникване на парадоксалната начална анксиогенна нежелана реакция. След първата седмица, дозата трябва да се увеличи до 75 mg дневно, която е обичайната препоръчвана дневна доза. Ако е необходимо тази доза може да бъде увеличавана с не повече от 75 mg на интервали от около 2 седмици, но на не по-малко от 4 дни до достигане на максимална дневна доза от 225 mg дневно.

Предотвратяване появата на рецидив и на нов депресивен епизод:

Venlafaxine е ефективен при продължително приложение (до 12 месеца в случай с депресия и социална фобия и до 6 месеца в случай с генерализирана тревожност и паническо разстройство).

Според приетите основни насоки, за повлияване на тежките депресивни епизоди е необходимо лечението да продължи без прекъсване най-малко няколко месеца. Обикновено дозата, използвана за профилактика на рецидив и/или поява на нов депресивен епизод, е сходна с тази, прилагана за лечение по време на самия депресивния епизод. Лекарите трябва да следят своите пациенти регулярно за да преценяват ползата от дългосрочното лечение с Velaxin.

Превключване при пациенти от Velaxin таблетки на Velaxin твърди капсули с удължено освобождаване:

Пациенти с депресия, приемащи Velaxin таблетки в терапевтични дози, могат да преминат на Velaxin твърди капсули с удължено освобождаване на най-близката еквивалентна доза (mg/дневно). Въпреки това може да се наложи индивидуална корекция на дозата.

Препоръчва се Velaxin твърди капсули с удължено освобождаване да се приемат с храна. Всяка капсула трябва да се поглъща цяла, с течност.

Капсулите не трябва да се отварят, разчупват, сдъвкват или поставят в вода. Velaxin твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднъж дневно приблизително по едно и също време сутрин или вечер.



Пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция:

Пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция трябва да получават по-ниски дози venlafaxine. При такива пациенти лечението може да започне с venlafaxine с незабавно освобождаване.

Общата доза трябва да бъде намалена с 25 – 50 % при пациенти с увредена бъбречна функция с гломерулна филтрация (GFR) 10-70 ml/min. Общата доза трябва да е наполовина по-малка при пациенти на хемодиализа. Приложението на лекарството трябва да се отложи до времето след завършване на хемодиализата.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане общата дневна доза трябва да бъде намалена с 50 %. Дозата трябва да бъде преценена индивидуално при всеки пациент, тъй като при някои от тях може да се налага редукция с повече от 50 %.

Няма данни за прилагане на лекарството при пациенти с тежко чернодробно увреждане, но се препоръчва повишено внимание и намаляване на дозата с повече от 50 %.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане ползата от лечението трябва да бъде внимателно преценена спрямо съществуващия риск.

Пациенти в старческа възраст:

Промяна в дозата не е необходима при пациенти в старческа възраст във връзка с възрастта, но подобно на приложението на други лекарства, пациентите в старческа възраст изискват повишено внимание (например поради възможно нарушение на бъбречната функция – виж Пациенти с увредена бъбречна функция).

Винаги трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани при необходимост от увеличаване на дозата.

Приложение при деца и подрастващи (< 18 годишна възраст):

Venlafaxine не трябва да се използва при деца и подрастващи на възраст под 18 години (виж т. 4.3. и т. 4.8.).

Преустановяване на лечението с Velaxin:

Подобно на други антидепресанти, рязкото спиране на лечението с venlafaxine, особено при приложение на високи дози, може да провокира появата на симптоми на отнемането (виж т. 4.8. и т. 4.4.). Поради това се препоръчва постепенното намаляване на дозата преди пълното прекъсване на лечението. Ако са използвани високи дози за повече от 6 седмици се препоръчва период от поне 2 седмици за намаляване на дозата. Продължителността на периода за намаляване на дозата зависи от прилаганата доза, продължителността на лечението и реакциите на пациента.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото или някои от помощните вещества.
- Съпътстващо лечение с антидепресанти от типа на MAO-инхибиторите (MAOI) или приемане в последните 14 дни на необратим MAOI. Лечението с MAOI не трябва да се започва по-рано от 7 дни след пълното преустановяване на лечението с venlafaxine (виж т. 4.5.).
- Venlafaxine не трябва да се прилага при деца и подрастващи под 18-годишна възраст (виж т. 4.2. и т. 4.8.).
- Venlafaxine не трябва да се прилага при пациенти със сърдечни заболявания, например сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, установени ЕКГ нарушения, включително удължен QT-интервал, пациенти с електрически дисбаланс или при пациенти с неконтролирана хипертония (виж т. 4.5.).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период. *Други психични заболявания при които Velaxin се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.*

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупреждени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Поради съществуващия риск от самоубийство, пациентите с депресия трябва да получават малък брой от капсулите за да се намали риска от предозиране.

Използване на лекарството при деца и подрастващи под 18 годишна възраст
Velaxin капсули с удължено освобождаване не трябва да се прилага при деца и подрастващи под 18-годишна възраст. В клиничните изпитвания при деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, които са били третирани с плацебо, по-често са били наблюдавани мисли и опити за самоубийство, а също така и враждебно поведение (предимно агресивност, противопоставяне и гневливост). Ако на базата на клиничната необходимост все пак се вземе решение за прилагане на лечение, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за наличието на такива прояви. В допълнение към това, не съществуват данни за безопасност при продължително приложение при деца и подрастващи, отнасящи се до растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие.

Лечението с venlafaxine (особено при започване и прекъсване на лечението) е свързано със съобщения за агресивност.

Психомоторно безпокойство:

Приложението на venlafaxine се свързва с възможността за възникване на психомоторно безпокойство, което клинично може да бъде много съществено, характеризира се с неприятно субективно усещане на безпокойство.



необходимост от непрекъснато движение, съпроводено от невъзможност за седене или стоене на едно място. Това най-често се наблюдава в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развият тези симптоми, увеличаването на дозата може да се окаже неблагоприятно и може да се наложи да се преразгледа приложението на venlafaxine.

Провокиране на мания или хипомания е било докладвано при някои пациенти с разстройства на настроението, които са получавали антидепресанти, включително venlafaxine. Както всички антидепресанти, така и venlafaxine трябва да бъде прилаган с предпазливост и под адекватен медицински контрол при пациенти с анамнеза за мания и/или хипомания.

Съществува потенциален риск за появата на гърчове при прилагането на антидепресанти, особено при предозиране. Приложението на venlafaxine трябва да се започва предпазливо при пациенти с анамнеза за гърчове и трябва да се преустановява при всеки пациент, който направи гърч или ако се наблюдава нарастване на честотата на гърчовете. Venlafaxine трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва внимателно да се мониторират (виж 4.8.).

Както селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), така и venlafaxine трябва да се прилагат предпазливо при пациенти, които вече приемат антипсихотични лекарства, тъй като са докладвани случаи на проява на симптоми предполагащи развитието на невролептичен малигнен синдром при тази комбинация.

Съобщава се за серотонинов синдром във връзка с едновременното прилагане със SSRIs (виж т. 4.5.).

Има съобщения за кардиотоксичност, свързана с терапевтични дози на venlafaxine. Преди да се започне лечението с venlafaxine трябва да се направи изходна ЕКГ. Периодични ЕКГ трябва се правят при пациенти, които развиват симптоми, подсказващи за тахикардия, като например замаяност или „бели петна“.

В клиничните проучвания кожен обрив се е наблюдавал при 3 % от пациентите, лекувани с venlafaxine. Ето защо, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекаря незабавно, ако забележат кожен обрив, уртикария или някакви други алергични реакции.

Високо или ниско кръвно налягане:

Дозо-зависимо увеличение на кръвното налягане е наблюдавано при клиничните проучвания, особено при дневни дози по-високи от 200 mg. Продължително увеличение на кръвното налягане би могло да доведе до неблагоприятни последици. Затова се препоръчва редовно контролиране на кръвното налягане при пациенти получаващи venlafaxine. При пациенти с постоянно високо кръвно налягане (тежка или неконтролирана хипертония) по време на лечението с venlafaxine, е необходимо или намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Постурална хипотония е била наблюдавана много рядко по време на лечението с venlafaxine. Пациентите, особено по-възрастните, трябва да бъдат предупредени за възможността от замаяност или нестабилност.

Venlafaxine може да ускори сърдечната честота, особено ако се прилагат по-високи дози. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите, чиито други заболявания могат да бъдат повлияни неблагоприятно от увеличаването на сърдечната честота.



Значими отклонения в ЕКГ са наблюдавани при 0,8 % от пациентите, лекувани с venlafaxine, в сравнение с 0,7 % от пациентите, лекувани с плацебо. Рядко са наблюдавани значими промени в PR, QRS или QTc интервалите при пациентите, лекувани с venlafaxine по време на клиничните изпитвания.

Venlafaxine не е бил оценен в достатъчна степен при пациенти с анамнеза за пресен миокарден инфаркт или декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Ето защо, при тези пациенти лекарството трябва да се прилага с повишено внимание (виж т. 4.3.).

Подобно на другите инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), venlafaxine може да увеличи риска за кървене от кожата и лигавиците и затова се препоръчва да се прилага предпазливо при пациенти, предразположени към кървене.

По време на терапията с venlafaxine може да се наблюдава хипонатриемия и/или синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон, основно при дехидратирани пациенти (включително пациенти в старческа възраст и тези на диуретична терапия).

Съобщава се за мидриаза вследствие на лечението с venlafaxine и затова пациентите, предразположени към увеличаване на вътреочното налягане или рискови за тясноъгълна глаукома трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Специално внимание, а понякога и намаляване на дозата, се изисква при наличие на бъбречни и чернодробни увреждания (виж т. 4.2.).

Безопасността и ефективността на лечението с venlafaxine в комбинация с лекарства за намаляване на теглото, включително с phentermine, не е установена. Не се препоръчва едновременното прилагане на venlafaxine и средства за намаляване на теглото. Сам по себе си или в комбинация с други лекарства venlafaxine не е показан за намаляване на теглото.

Клинично значими увеличения на серумния холестерол са били докладвани при 5,3 % от пациентите, лекувани с venlafaxine и при 0,0 % от пациентите, лекувани с плацебо, които са били третирани в продължение на поне 3 месеца в плацебо-контролирани изпитвания. Изследване на серумните нива на холестерола трябва да се има предвид при по-продължителна употреба.

Симптоми на отнемане, когато лечението се преустановява са често явление, особено ако спирането е внезапно (виж т. 4.8.). В клинични проучвания, нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при прекъсване на лечението, са настъпвали приблизително при 31 % от пациентите, лекувани с venlafaxine и приблизително при 17 % от пациентите, лекувани с плацебо. Рискът за симптоми на отнемане вероятно е зависим от няколко фактора, включително продължителността и дозировката на терапията и скоростта на намаляване на дозата.

Най-често съобщаваните реакции на отнемане са: замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещания за протичане на електричен ток), нарушения на съня (включително безсъние и патологични сънища), агитация или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, потене, главоболие, диария, сърцебиене и емоционална нестабилност. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти те могат да бъдат тежки. Обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни след прекратяване на лечението, но съществуват много редки случаи на тежки симптоми при пациенти, които са пропуснали една доза по невнимание.



симптоми са самоограничаващи се и обичайно изчезват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои пациенти могат да бъдат по-продължителни (2 – 3 месеца или повече). Ето защо се препоръчва venlafaxine да се намалява постепенно при прекратяване на лечението за период от няколко седмици или месеци в зависимост от нуждите на пациента (виж т. 4.2.).

Клиничните проучвания не показват развитие на толеранс или зависимост сред пациентите, приемащи venlafaxine, независимо от това обаче, поради възможността от лекарствена злоупотреба с всяко лекарство, оказващо влияние върху ЦНС, лекарите трябва да оценяват пациентите по отношение на признаци на необичайна употреба на лекарствени продукти и лекарствена злоупотреба. Пациентите с анамнеза за подобни симптоми трябва внимателно да се наблюдават.

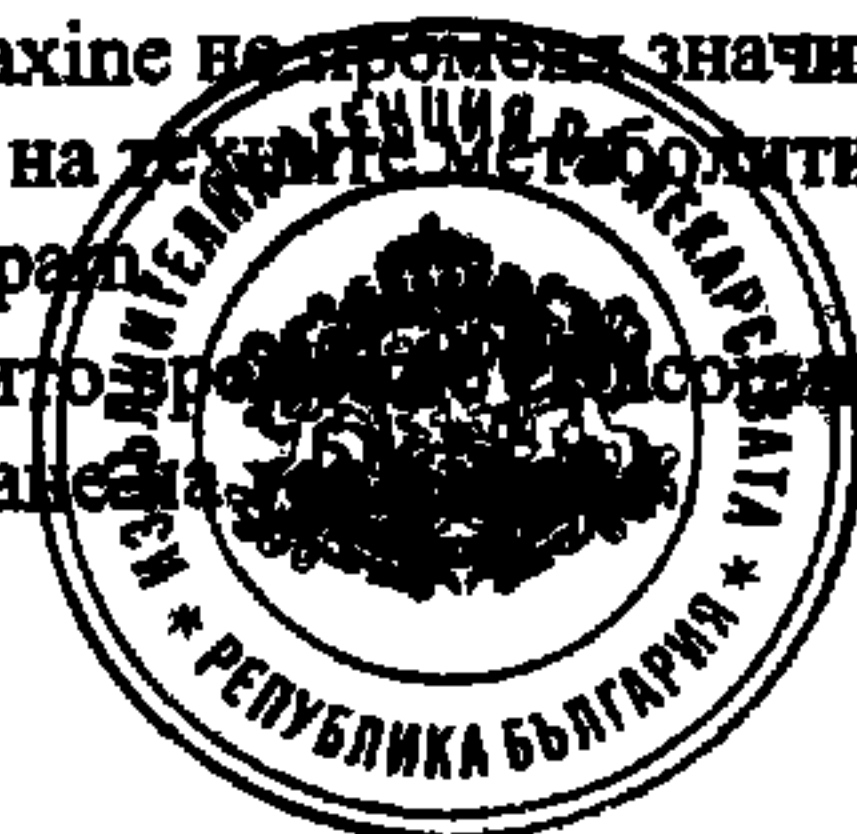
4.5. Взаимодействие с други лекарствени и други форми на взаимодействие

Моноаминооксидазни инхибитори (MAOIs): комбинацията на venlafaxine с MAO-инхибитори е противопоказана (виж т. 4.3.). При едновременното приложение на venlafaxine и MAOIs или при тяхното последователно приложение в рамките на кратък период е докладвано, че предизвикват тежки странични ефекти: тремор, миоклонус, потене, гадене, повръщане, зачервяване на лицето, повишена телесна температура, епилептичен гърч и смърт. Следователно, venlafaxine никога не бива да се прилага за период от поне 14 дни след прекъсване на лечението с MAO-инхибитор. Лечението с MAO-инхибитори не бива да се започва по-рано от 7 дни след пълното преустановяване на лечението с venlafaxine.

Серотонинергични лекарства: въз основа на известния механизъм на действие на venlafaxine и възможността за развитие на серотонинергичен синдром, едновременното приложение на venlafaxine с лекарства, които могат да повлияят на серотонинергичната невротрансмисия (като например, триптаните, SSRIs или литий) се препоръчва да става с повишено внимание.

Други лекарства повлияващи ЦНС: взаимодействието на venlafaxine и лекарства повлияващи ЦНС, които са различни от тези, споменати по-долу, не е била оценена, независимо от това обаче, се препоръчва предпазливо приложение дори и в тези случаи.

- **Литий:** получени са доклади за взаимодействие между литий и venlafaxine, водещи до увеличени нива на литий.
- **Imipramine:** фармакокинетиката на venlafaxine и неговия активен метаболит (ODV) не са били практически повлияни от imipramine и затова дозата на venlafaxine не е необходимо да се намалява, когато се прилага съвместно с venlafaxine. В същото време при едновременното им приложение се оказва, че ефектът на основния метаболит на imipramine – desipramine се увеличава, а също и на един друг метаболит – 2-OH-desipramine, въпреки че клиничното значение на този феномен не е известно.
- **Haloperidol:** едновременното им приложение увеличава кръвните нива и ефектите на haloperidol.
- **Diazepam:** комбинираната употреба на diazepam и venlafaxine не променя значитимо фармакокинетиката както на двете лекарства, така и/или на техните метаболити или пък психомоторните и психометричните ефекти на diazepam.
- **Clozapine:** съобщават се увеличени нива на clozapine, които предизвикват с clozapine свързани нежелани реакции, в това число и гърчове, след включването на venlafaxine.



- **Risperidone:** въпреки увеличената AUC на risperidone, venlafaxine не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на risperidone и неговият активен метаболит.
- **Алкохол:** Venlafaxine не усилва разстройството в умствените или моторните умения, причинени от етанола. Независимо от това, както при всички лекарства повлияващи ЦНС, не се препоръчва консумация на алкохол, докато се приема venlafaxine.
- **ЕКТ (електроконвулсивна терапия):** има малко клиничен опит относно едновременната употреба на venlafaxine с ЕКТ. След като беше докладвана удължена гърчова активност при съвместното приложение със SSRI антидепресанти, се препоръчва предпазливост.

Лекарства, метаболизиращи от цитохром P450 изоензимите:

Venlafaxine се метаболизира основно до своя метаболит със сходна активност – O-desmethyl-venlafaxine (ODV) от цитохром P450 изоензим CYP2D6. Независимо от това, за разлика от много други антидепресанти, при venlafaxine не е необходимо титриране на дозата, когато се прилага едновременно със CYP2D6-инхибитори или когато се използва при пациенти, които са лоши метаболитори на CYP2D6, тъй като общата концентрация на активната съставка (venlafaxine и ODV) не се повлиява. Основните пътища за елиминиране на venlafaxine са посредством CYP2D6 и CYP3A4. Затова трябва да се внимава когато заедно се приемат лекарства, които едновременно инхибират тези два ензима. Подобни взаимодействия не са били проучвани до днес. Venlafaxine е показал, че е относително слаб инхибитор на CYP2D6 и не потиска CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4. Следователно взаимодействие с лекарства, метаболизиращи от тези ензими, не е вероятно.

- **Cimetidine:** Cimetidine потиска "first-pass" метаболизма на venlafaxine, но няма значим ефект върху образуването или елиминирането на ODV, който присъства в много по-големи количества в системното кръвообращение. Ето защо не се оказва необходимо да се титрира дозата когато venlafaxine се прилага съвместно със cimetidine. При пациенти в старческа възраст или пациенти с чернодробна дисфункция взаимодействието потенциално може да бъде по-изразено и за такива пациенти е показано клинично наблюдение когато venlafaxine се прилага със cimetidine.

Едновременната употреба на venlafaxine с продукти, съдържащи жълт кантаргон (*Hypericum perforatum*), може да доведе до потенциране на серотонинергична активност с по-голяма честота на нежеланите реакции.

Антихипертензивни и противодиабетни средства: няма данни от клиничните проучвания за клинично значимо взаимодействие между venlafaxine и антихипертензивните (включващи β -блокери, ACE-инхибитори и диуретици) и противодиабетните лекарства.

Лекарства с голяма степен на свързване с плазмените протеини:

След като venlafaxine и ODV слабо се свързват с белтъците (съответно 27 и 30 %), лекарствени взаимодействия на това ниво не са вероятни.

Warfarin: потенцирането на антикоагулантни ефекти, включващи увеличения на протромбиновото време или INR (International normalized ratio) са били съобщавани при пациенти, приемащи warfarin след добавянето на venlafaxine.

Indinavir: Venlafaxine променя фармакокинетиката на indinavir, изразяващо се в 28 % намаление в AUC и 36 % намаление в C_{max} за indinavir. Indinavir не влияе върху фармакокинетиката на venlafaxine и ODV. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.



4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Профилът на безопасност на venlafaxine при бременни все още не е определен, поради което лекарството не трябва да се прилага при бременни или при пациентки със съмнение за бременност. Преди да започнат лечение с venlafaxine жените в детородна възраст трябва да бъдат информирани за това и да бъдат посъветвани да се консултират с техния лекар, ако забременеят или планират да забременеят по време на терапията. Venlafaxine не трябва да се дава по време на бременност или при жени със съмнение за бременност, освен ако приложението му не е ясно обосновано. Жени в детородна възраст трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението с venlafaxine.

Ако venlafaxine се използва късно в третия триместър, при новороденото трябва да се имат предвид ефектите от прекъсването на приема или директния токсичен ефект. Синдромът може да включва усложнения, които налагат подпомагане на дишането и хранене със сонда. Подобни усложнения могат да се развият веднага след раждането.

Кърмене

Venlafaxine и неговият метаболит (ODV) се отделят в кърмата. Тъй като профилът на безопасност на venlafaxine при новородени все още не е установен, трябва да се реши дали да се продължи/прекъсне кърменето и съответно да се прекъсне/продължи лечението с venlafaxine, вземайки предвид ползата от кърменето за детето, както и ползата от лечението с venlafaxine за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки, че venlafaxine не показва въздействие върху психомоторното състояние, когнитивните функции и сложните поведенчески реакции при здрави доброволци, всяко повлияващо психиката лекарство може да наруши способността за вземане на решение, мисленето или двигателните умения.

Лекарството може да има негативно въздействие по отношение на способността на пациента да шофира или оперира с опасни машини, поради което доза и начин на приложение, които да позволяват шофиране и работа с машини трябва да бъдат определени за всеки отделен случай.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, които са свързани с употребата на venlafaxine в клиничните проучвания и които се срещат по-често от тези свързани с плацебо са: гадене, безсъние, сухота в устата, сънливост, замаяност, запек, изпотяване, нервност, астения и нарушена еякулация/оргазъм.

Появата на повечето от тези нежелани лекарствени реакции е свързана с дозата, а повечето от тях намаляват по интензитет и честота с времето. Като цяло те не водят до спиране на лечението.

Нежелани лекарствени реакции наблюдавани при venlafaxine от изпитателни доклади и клинични проучвания са класифицирани по системи като много чести ($\geq 1/10$); чести ($< 1/10$ и $> 1/100$); нечести ($< 1/100$ и $> 1/1000$); редки ($< 1/1000$ и $> 1/10,000$);



Сърдечни нарушения – (виж т. 4.4.) – Чести: сърцебиене; Нечести: аритмии (включително тахикардия); Много редки: Torsade de Pointes, удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация.

Кръв и лимфна система – Нечести: екхимози, кръвене на лигавиците; Редки: удължено време на кръвене, кръвоизливи, тромбоцитопения; Много редки: отклонения в кръвта (включително агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения).

Нарушения на нервната система – Много чести: замаяност, сухота в устата, безсъние, нервност, сънливост; Чести: хипертонус, парестезия, тремор; Нечести: миоклонус; Редки: атаксия и нарушения в равновесието и координацията, нарушение в говора включително дизартрия, подобни ефекти на невролептичен малигнен синдром, гърчове (виж 4.4.), серотонинергичен синдром; Много редки: екстрапирамидни нарушения включително дискинезия и дистония, късна дискинезия, акатисия (виж т. 4.4.).

Зрителни нарушения – Чести: нарушено зрение/зрителна акомодация, мидриаза.

Слухови и вестибуларни нарушения – Чести: шум в ушите.

Нарушения на дихателната система, гърдният кош и медиастинума – Чести: диспнея, прозяване; Много редки: белодробна еозинофилия.

Гастроинтестинални нарушения – Много чести: запек, гадене (виж по-долу); Чести: анорексия, намален апетит, диария, диспепсия, повръщане; Нечести: бруксизъм, променено усещане за вкус; Редки: гастроинтестинално кръвене; Много редки: панкреатит.

Бъбречни и уринарни нарушения – Чести: увеличена честота на уриниране; Нечести: уринарна ретенция.

Кожни и подкожни нарушения – Много чести: изпотяване (включително нощно изпотяване); Чести: сърбеж, обрив; Нечести: ангиоедем, макулопапуларни ерупции, уртикария, реакции на фоточувствителност, алоpecia; Редки: erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome.

Мускуло-скелетни и на съединителната тъкан нарушения – Чести: артралгия, мialгия; Нечести: мускулни спазми; Много редки: рабдомиолиза.

Метаболитни и хранителни нарушения – Чести: повишение на серумния холестерол (особено при продължителен прием и вероятно при по-високите дози (виж т. 4.4.)), увеличаване или загуба на тегло; Нечести: хипонатриемия включително SIADH (виж т. 4.4.), увеличени чернодробни ензими; Редки: хепатит; Много редки: увеличаване на нивото на пролактина.

Съдови нарушения – (виж т. 4.4.) – Чести: хипертония, вазодилатация; Нечести: хипотония/постурална хипотония, синкоп.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложението – Много чести: астения, главоболие; Чести: коремна болка, тръпки, пирексия; Редки: анафилактична реакция.

Хепатобилиарни нарушения – Нечести: обратимо повишаване на чернодробните ензими.



Нарушения на репродуктивната функция и млечните жлези – Много чести: аноргазмия, еректилна дисфункция, нарушена еякулация/оргазъм; Чести: намалено либидо, менструални нарушения; Нечести: менорагия; Редки: галакторея.

Психиатрични нарушения – Чести: необичайни сънища, агитация, тревожност, обърканост; Нечести: апатия, халюцинации; Редки: мания или хипомания (виж т. 4.4.); Много редки: делир, психомоторна възбуда.

Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с venlafaxine или скоро след спиране на лечението (виж т. 4.4).

Нежелани лекарствени реакции в педиатричните клинични проучвания
В педиатричните MDD клинични проучвания с честота поне 2 % от пациентите са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, които се проявяват поне два пъти по-често в сравнение с плацебо: коремна болка, гръдна болка, тахикардия, анорексия, загуба на тегло, запек, диспепсия, гадене, екхимози, епистаксис, мидриаза, миалгия, замаяност, емоционална лабилност, тремор, враждебност и суицидни намерения.

Симптоми на отнемане след преустановяване на лечението с venlafaxine
Преустановяването на лечението с venlafaxine (особено бързото му спиране) обикновено водят до симптоми на отнемане. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезии и усещане за токов удар), нарушения в съня (включително инсомния и необичайни сънища), тревожност или страх, гадене и/или повръщане, тремор, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене и емоционална нестабилност са най-честите реакции след преустановяване на лечението. Допълнителните реакции след преустановяване на лечението включват хипомания, нервност, обърканост, умора, сънливост, конвулсии, вертиго, тинитус, сухота в устата и анорексия.

Обикновено тези реакции са леки до умерени и са самоограничаващи се, въпреки това при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Поради тази причина се съветва, когато лечението с venlafaxine не е необходимо повече, то да се преустановява с постепенно намаляване на дозата (виж т. 4.2. и виж т. 4.4.).

Специални бележки:

Гаденето се среща най-често в началото на лечението като честотата му намалява през първите няколко седмици. Гаденето, свързано с употребата на venlafaxine, е обикновено леко до умерено и рядко се стига до повръщане или спиране на лечението. Честотата му нараства с приложението на по-високи дози, особено в случаите когато дозата се увеличава бързо.

Обратимо покачване на стойностите на чернодробните ензими се среща при малък брой пациенти лекувани с venlafaxine. Те обикновено се възстановяват след спиране на лечението.

4.9. Предозиране

Симптоми: ЕКГ промени (удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса), синусова и камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, гърч, промяна в степента на съзнание (понижена бдителност). Има докладвани фатални случаи при пациенти приели свръхдози venlafaxine, особено в комбинация с алкохол и/или други лекарства, повлияващи ЦНС.



Лечение: Не е известен специфичен антидот за venlafaxine. Необходими са мониторинг на основните жизнени функции (дишане, кръвообращение и сърдечен ритъм), както и поддържащо и симптоматично лечение. За да се намали количеството на абсорбираното вещество се препоръчва употребата на активен въглен или стомашен лаваж. Поради риск от аспириране не се препоръчва индуцирането на повръщане. Venlafaxine и ODV не подлежат на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти
ATC: N06A X16

Venlafaxine е структурно нов антидепресант, който химически не се отнася към трицикличните, тетрацикличните или други налични антидепресанти. Той представлява рацемична смес от два активни енантиомера. Механизмът на антидепресивно действие на venlafaxine при хора се смята, че е свързан с потенцирането на активността на невротрансмитерите в централната нервна система. Предклиничните проучвания показваха, че venlafaxine и неговият основен метаболит O-desmethylvenlafaxine (ODV) са мощни невронни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина и слаби инхибитори на обратното захващане на допамина. В допълнение, venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine намаляват β -адренергичния отговор при животни както след еднократна доза, така и след повтарящи се дози. Venlafaxine и неговият основен метаболит изглежда са еквипотентни по отношение на общия механизъм на обратното захващане на невротрансмитера. Venlafaxine фактически няма афинитет при шъхове към мозъчни мускаринови, хистаминови (H_1) или α_1 -адренергични рецептори *in vitro*. Фармакологичната активност по отношение на тези рецептори може да бъде свързана с различни странични ефекти, които други антидепресанти притежават, като антихолинергичен, седативен и сърдечно-съдов. Venlafaxine няма monoamine oxidase (MAO) инхибиторна активност. Според *in vitro* проучвания venlafaxine е практически лишен от афинитет към рецепторите за опиати, benzodiazepine, phencyclidine (PCP) или N-methyl-asparaginic acid (NMDA) и не индуцира отделянето на норадреналин от мозъчната тъкан.

5.2. Фармакокинетични свойства

Стабилни плазмени концентрации на venlafaxine и ODV се постигат в рамките на 3 дни при многократен прием. Venlafaxine и неговият основен активен метаболит O-desmethylvenlafaxine (ODV) притежават линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 75 до 450 mg обща дневна доза.

Абсорбция

Поне 92 % от еднократната доза venlafaxine приета през устата се абсорбира.

Абсолютната бионаличност на venlafaxine е около 45 %.

След приложение на Velaxin капсула, пикови плазмени концентрации на venlafaxine и неговият активен метаболит ODV се достигат в рамките на приблизително 8 часа, а ODV респективно 8 часа. Скоростта на абсорбция на venlafaxine



удължено освобождаване е по-бавна в сравнение със скоростта на елиминиране. Ето защо реалният елиминационен полуживот на venlafaxine след приложение на Velaxin с удължено освобождаване (15 ± 6 часа) е всъщност абсорбционен полуживот, вместо истински експозиционен полуживот (5 ± 2 часа), наблюдаван след приложение на таблетка с незабавно освобождаване.

При прилагане на равни дози venlafaxine под формата на таблетка с незабавно освобождаване или на капсула с удължено освобождаване, експозицията (AUC, площта под концентрационната крива) и на venlafaxine, и на ODV е сходна за двата типа приложение и флукуирането на плазмените концентрации е малко по-малко при лечение с venlafaxine с удължено освобождаване. Ето защо, Velaxin капсула с удължено освобождаване осигурява по-бавна степен на абсорбция, но същата степен на абсорбция (например AUC) както при Velaxin под формата на таблетка с незабавно освобождаване.

Метаболизъм

Venlafaxine преминава през продължителен "first-pass" метаболизъм в черния дроб основно от CYP2D6 до основния метаболит ODV. Venlafaxine се метаболизира също до N-desmethylvenlafaxine, процес катализиран от CYP3A3/4, а също и до други второстепенни метаболити.

Екскреция

Venlafaxine и неговите метаболити се излъчват основно през бъбреците. Около 87 % от дозата venlafaxine се установява в урината след 48 часа като непроменен venlafaxine, несвързан ODV, свързан ODV или други второстепенни метаболити.

Елиминационният полуживот на venlafaxine и неговият активен метаболит O-desmethylvenlafaxine (ODV) се увеличават при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Приложението на капсула Velaxin с храната няма ефект върху абсорбцията на venlafaxine или върху послеващото образуване на ODV.

Възрастта и полът на пациентите не повлияват сигнификантно фармакокинетиката на venlafaxine. Не се наблюдава акумулиране на venlafaxine или ODV при хронична употреба при здрави индивиди.

Velaxin твърди капсули с удължено освобождаване съдържа сфероиди, които отделят лекарството бавно в храносмилателния тракт. Неразтворимата част на тези сфероиди се излъчва и може да бъде видяна в изпражненията.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Пероралните LD₅₀ стойности на venlafaxine (405 mg/kg при мишки, 336 mg/kg при женски плъхове, 673 mg/kg при мъжки плъхове) се равняват на 45-90 пъти от препоръчаната максимална терапевтична доза при хора. Проучвания с venlafaxine при плъхове и мишки не показват данни за карциногенност. Venlafaxine не дава мутагенност при голяма група *in vitro* и *in vivo* опити.

Намален фертилитет е наблюдаван в проучване, при което и мъжките, и женските плъхове са подложени на основния метаболит на venlafaxine (ODV). Приложената доза е около 2 до 3 пъти терапевтична доза от 225 mg/дневно при хора.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Velaxin 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

целулоза микрокристална

натриев хлорид

етилцелулоза

талк микронозиран

диметикон

калиев хлорид

коповидон

силициев диоксид колоиден безводен

ксантанова гума

железен оксид жълт (E172).

Капсулна обвивка: CONI-SNAP-3 твърда желатинова капсула

Желатин, железен оксид жълт (E172), индигокармин (E132), еритрозин (E127), титанов диоксид (E171).

Velaxin 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

целулоза микрокристална

натриев хлорид

етилцелулоза

талк микронозиран

диметикон

калиев хлорид

коповидон

силициев диоксид колоиден безводен

ксантанова гума

железен оксид жълт (E172).

Капсулна обвивка: CONI-SNAP-2 твърда желатинова капсула

Желатин, железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172), титанов диоксид (E171).

Velaxin 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

целулоза микрокристална

натриев хлорид

етилцелулоза

талк микронозиран

диметикон

калиев хлорид

коповидон

силициев диоксид колоиден безводен

ксантанова гума

железен оксид жълт (E172).

Капсулна обвивка: CONI-SNAP-0EL твърда желатинова капсула

Желатин, железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172), титанов диоксид (E171).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.



6.3. Срок на годност

48 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката

Velaxin 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
28, или 30 капсули в блистер от PVC/PVdC//алуминиево фолио и картонена кутийка.

Velaxin 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
28, или 30 капсули в блистер от PVC/PVdC//алуминиево фолио и картонена кутийка.

Velaxin 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
28, или 30 капсули в блистер от PVC/PVdC//алуминиево фолио и картонена кутийка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Velaxin 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди	2007 0054
Velaxin 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди	2007 0055
Velaxin 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди	2007 0056

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2008

