

ОДОБРЕНО!

ДАТА 11-5296/01.07.09

5296/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Префаксин 37,5 mg, 75 mg и 150 mg, капсули с удължено освобождаване, твърди

Prefaxine 37,5 mg, 75 mg и 150 mg, prolonged release capsule, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа, 37,5 mg, 75 mg и 150 mg венлафаскин (като венлафаскин хидрохлорид).

За пълно описание на съставките, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване, твърди.

Prefaxine 37,5 mg капсули с удължено освобождаване: бели, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 0), съдържащи една кръгла двустранно изпъкнала таблетка с изписано VEN на капачката и 37.5 на тялото.

Prefaxine 75 mg капсули с удължено освобождаване: розови непрозрачни твърди желатинови капсули, съдържащи две кръгли двустранно изпъкнали таблетки с изписано VEN на капачката и 75 на тялото.

Prefaxine 150 mg капсули с удължено освобождаване: червени непрозрачни твърди желатинови капсули, съдържащи три кръгли двустранно изпъкнали таблетки с изписано VEN на капачката и 150 на тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тежка форма на депресия.

4.2 Дозировка и начини на приложение

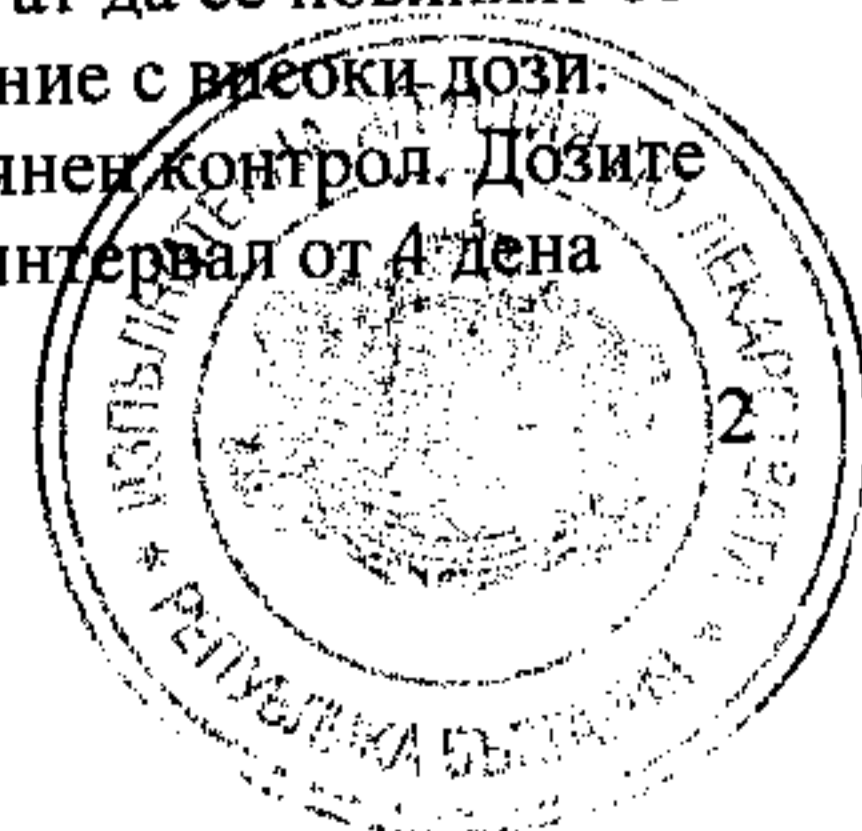
Възрастни:

Индивидуална доза: 75 mg веднъж дневно.

Препоръчва се капсулата да се приема по време на хранене. Всяка капсула трябва да се приема цяла заедно с течност. Капсулата не трябва да се отваря, чупи, дъвче или разтваря във вода. Следва да се приема веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време на деня – сутрин или вечер.

Епизоди на тежка депресия:

Ефективната доза за лечение на депресия обикновено е между 75 mg и 225 mg. Лечението следва да започне с 75 mg веднъж дневно. Ефект от лечението може да се забележи след 2-4 седмична терапия със стандартни достатъчни дози. Ако ефектът е недостатъчен дозата може да се увеличи до 150 mg, а после до 225 mg. Пациенти, които не отговарят на тези дози могат да се повлияят от по-високи дози в размер до 375 mg. За сега липсват достатъчно данни за лечение с високи дози. Във всички случаи лечението с високи дози трябва да се провежда под постоянен контрол. Дозите следва да се увеличават на интервали от 2 седмици или повече с минимален интервал от 4 дена



между всяко увеличение. Ако няма подобрене след 2-4 седмична терапия следователно няма смисъл от продължаващо лечение.

Приема се, че лечението на остри епизоди от тежка депресия изисква продължителна лекарствена терапия в рамките на поне 4-6 месеца. Някои пациенти може да се нуждаят от по-дълги курсове на лечение (виж т. 5.1). Лекуващите лекари следва периодично да преоценяват нуждата от продължаване лечението с venlafaxine.

Деца и подрастващи до 18 години:

Venlafaxine не трябва да се използва при лечението на деца и подрастващи до 18 години (виж точка 4.4.).

Контролирани клинични проучвания при деца и подрастващи с Тежко Депресивно Разстройство не са показали ефективност.

Възрастни:

Възрастните пациенти следва да започват терапия с най-ниската препоръчвана доза. Увеличението на дозата следва да става с повишено внимание (виж т.4.4).

Редуциране на дозата при увредени бъбречна или чернодробна функция. GFR 10-70 mg/ml. Дневната доза трябва да бъде намалена с 25-50%. Общата дневна доза на Prefaxine трябва да бъде редуцирана с 50% при пациенти на хемодиализа. Приемането на лекарството трябва да стане след приключване на хемодиализата.

При средно тежко нарушение на чернодробната функция (протромбиново време-14-18 сек.): Дневната доза трябва да се редуцира до 50%; при тежка чернодробна недостатъчност дозата се редуцира още повече.

Остро прекъсване на лечението трябва да се избягва. Когато се спира лечението с venlafaxine дозата трябва да се намалява постепенно за период от поне една или две седмици за да се намали риска от реакции на отнемане (виж т. 4.4 и т. 4.8). Може да се вземе под внимание продължаване на терапията с преди предписаната доза при възникване на непреодолими симптоми по време на намаляване на дозата или спиране на лечението. В последствие понижението на дозата може да продължи, но с по-умерени темпове.

4.3 Противопоказания

Venlafaxine не трябва да се прилага едновременно с MAO-инхибитори или в рамките на 14 дена след прекъсване лечението с MAO-инхибитори. Лечение с MAO-инхибитори не трябва да започва по-рано от 7 дни след прекъсване терапия с venlafaxine.

Свръхчувствителност към venlafaxine или някоя от съставките.

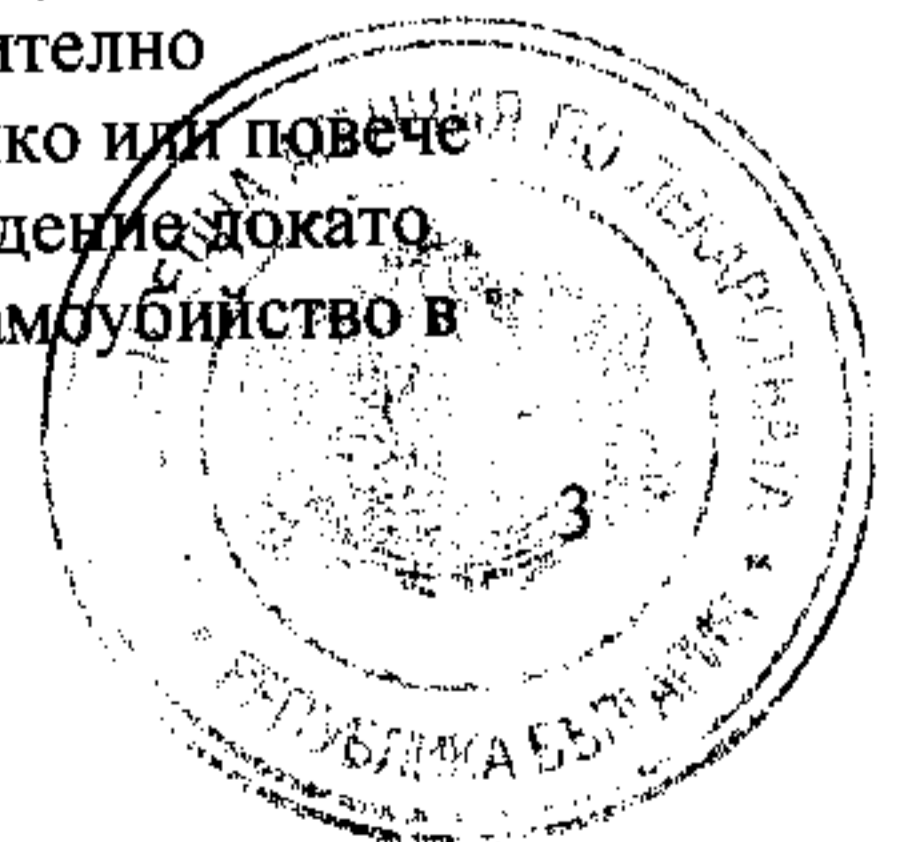
4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Употреба при деца и подрастващи под 18 години:

Prefaxine не трябва да се използва при лечение на деца под 18 годишна възраст. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани най-често в клиничните проучвания на лекарството при деца до 18 год, в сравнение с тези, третирани с плацебо. Ако по преценка очакваната полза, все пак се предприеме лечение, пациентите трябва да бъдат строго следени за поява на суицидни симптоми. В допълнение, в интерес на безопасността на дългосрочното лечение, липсват данни за влиянието на Venlafaxine върху растежа, развитието, познавателните способности и поведението.

Самоубийство/суицидни мисли:

Депресията е свързана с повишение на риска от суицидни идеи, автоагресия и самоубийство (свързани със самоубийство събития). Този риск е налице докато не настъпи значително подобряване на състоянието. Подобрене може да не се забележи в първите няколко или повече седмици от началото на терапията. Пациентите следва да са под постоянно наблюдение докато подобрието настъпи. От опита в клиничната практика е показано, че риска от самоубийство в ранните етапи на подобрене нараства.



Пациенти с анамнеза за свързани със самоубийство събития или тези показващи значително ниво на суицидни идеи преди започване на терапията са с повишен риск от мисли за самоубийство и опити за самоубийство и следва да са под непрекъснато наблюдение по време на лечението. Мета-анализът на плацебо контролирани клинични проучвания на антидепресанти при психични разстройства показва повишен риск от самоубийствено поведение при използване на антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти под 25 години. По време на лечението и по-специално след промяна в дозировката пациентите и по-специално тези с повишен риска трябва да са под внимателно наблюдение. Пациентите (и тези които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени да следят за влошаване на симптоматиката, самоубийствено поведение или суицидни мисли, необичайни промени в поведението и незабавно да търсят медицинска помощ ако тези симптоми се появят.

Пациентите (и тези които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени да следят за появата на тези симптоми и да търсят незабавно медицинска помощ ако те се появят.

При всички пациенти с депресия трябва да се взема под внимание риска от самоубийство. За да се намали риска от свръхдозирание пациентите следва да приемат ограничен брой капсули.

Агресивност:

Агресивно поведение може да се наблюдава при пациенти, които приемат антидепресанти, включително Venlafaxine, при редуциране на дозата и при преустановяване на приема. Затова Venlafaxine следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за агресивно поведение.

Акатизия/психомоторна възбуда:

Употребата на Venlafaxine е свързана с появата на акатизия – неприятно и смущаващо пациентите неспокойствие и необходимост да се движат често съчетано с невъзможност да седнат или да застанат неподвижно. Най-често се появява в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият тези симптоми увеличението на дозата може да бъде вредно.

Мания/хипомания:

Мания/хипомания могат да се наблюдават у малка част от пациентите с промени в настроението, които са били лекувани с антидепресанти, включително Venlafaxine. Както и други антидепресанти Venlafaxine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза или фамилна анамнеза за биполарни разстройства. При лечение на депресивната фаза на манийно-депресивна психоза тя може да прераствне в манийна фаза.

Гърчове:

Гърчове се появяват много рядко. Както и при други антидепресанти внимателното дозиране съчетано с постоянно и стриктно наблюдение на пациентите са много важни при пациенти с епилепсия и/или органично заболяване на мозъка. При поява на гърчове лечението следва да се преустанови.

Серотонинов синдром:

Поради механизма на действие на Venlafaxine и риска от серотонинов синдром, лечението с него трябва да се извършва с повишено внимание в случаите когато се комбинира с лекарства които повлияват серотонинергичните невротрансмитерни системи, напр. триптани, селективни MAO инхибитори (moclobemide, toloxatone), linezolid, селективни инхибитори на серотониновите рецептори или литий (виж т. 4.5).

Малигнен невролептичен синдром:

Както и селективните инхибитори на серотониновите рецептори, така и Venlafaxine следва да се прилага с повишено внимание при пациенти вече приемащи антипсихотици, т.като симптоми, предполагащи малигнен невролептичен синдром са наблюдавани при тези комбинации (виж т. 4.5).



Мидриаза и закритоъгълна глаукома:

Във връзка с лечението с Venlafaxine може да се получи мидриаза. Препоръчително е пациентите с повишено вътреочно налягане, предразположени към развитие на закритоъгълна глаукома, да бъдат наблюдавани отблизо.

Чернодробна и бъбречна функция:

Преди започване на терапията следва да се изследва чернодробната и бъбречната функция на пациентите. При пациенти с чернодробна цироза или средна до тежка бъбречна дисфункция клирънс на Venlafaxine и активния му метаболит бе забавен и елиминационния им полуживот бе удължен. Може да се наложи използването на по-ниска доза и по-рядко приложение. Както и другите антидепресанти Venlafaxine следва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Диабет:

При пациенти болни от диабет терапията с SSRI/SNRI може да повлияе глюкозния контрол. Дозата на инсулина и/или пероралния антидиабетичен препарат може да се наложи да бъде коригирана.

Хипонатриемия и SIADH (синдром на нарушената секреция на АДН):

Има само едно описание на случай на хипонатриемия във връзка с антидепресанти (вкл. SSRI) вследствие на преходен SIADH (синдром на нарушената секреция на АДН). В повечето случаи това става при възрастни пациенти, пациенти на терапия с диуретици или такива с намален плазмен обем поради други причини. В постмаркетингови проучвания е имало само редки случаи на SIADH при лечение с Venlafaxine при възрастни пациенти. Въпреки че тези събития са възникнали при терапия с Venlafaxine, никаква причинно-следствена връзка не е установена. Има описани редки случаи на хипонатриемия при терапия с Venlafaxine повечето сред възрастни пациенти, които се възстановиха след прекъсване лечението с Venlafaxine. Приложението на Venlafaxine следва да се извършва с внимание особено при възрастни пациенти и особено ако те са на терапия с диуретици или ако имат хиповолемия.

Внимателно дозиране с постоянно и стриктно наблюдение на пациента се налага при:

- Нарушение в уринирането (напр. простатна хипертрофия, въпреки че подобни проблеми не се очакват т.к. антихолинергичния ефект на Venlafaxine е слаб);
- Остра закритоъгълна глаукома, повишено вътреочно налягане (отново има малък риск от възникване на проблеми при терапия с Venlafaxine поради малкия му антихолинергичен ефект);
- Ниско или високо кръвно налягане;
- Сърдечни състояния като проводни нарушения, аниа пекторис или пресен миокарден инфаркт. В такива случаи трябва да се вземат стандартните предпазни мерки и лекарствените средства, които се прилагат в съчетание с Venlafaxine следва внимателно да се дозират;

Сърдечно-съдови заболявания, ниско или високо кръвно налягане:

Дозо-зависимо повишение на кръвното налягане е наблюдавано често в клиничните изпитвания, особено при дневни дози по-големи от 200mg. Постоянното повишаване на кръвното налягане може да има нежелани последствия. При пациенти на Venlafaxine се препоръчва измерване на кръвното налягане. Намаление на дозата или прекъсване на лечението се има в предвид за пациенти които имат постоянно повишение на кръвното налягане (остра и неконтролируема хипертензия) при приемане на Venlafaxine. Възможно е да има ускорение на пулса особено при високи дози. Трябва да се обърне внимание на пациенти, при които повишения пулс може да влоши протичането на съпътстващи заболявания.

Наблюдавани са значително нарушение на контрола на кръвното налягане (хипер- и хипотензия) и проводни нарушения, особено при възрастни пациенти, описана е възможна връзка на Venlafaxine



и остра миокардна исхемия. Следователно Venlafaxine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с остра миокардна исхемия, остра цереброваскуларна болест или друго доказано сърдечно заболяване, което може да увеличи риска от вентрикуларни аритмии. Значими промени в PR, QRS или QT интервалите бяха забелязани рядко у пациенти лекувани с Venlafaxine в клиничните проучвания.

Хиперхолестеролемия:

При пациенти на Venlafaxine, които са лекувани в продължение на поне 3 месеца в плацебо-контролирани дългосрочни проучвания, е възможно да се появи клинично значимо повишение на холестерола. По време на дългосрочно лечение следва да се обръща внимание на серумното ниво на холестерола на пациентите. При възникване на хиперхолестеролемия следва да се обмисли лечението и или преминаване на друг антидепресант.

Възрастни:

Възрастните пациенти са често по-чувствителни към антидепресанти. Увеличаването на дозата трябва да става с особено внимание (виж т. 4.2).

Риск от кървене:

Рискът от кървене от кожата и лигавиците може да се повиши при пациенти на Venlafaxine. Както и при други медикаменти, които повлияват обратното серотониново захващане Venlafaxine следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с повишен риск от кървене.

Симптоми на отнемането наблюдавани при спиране терапията с Venlafaxine:

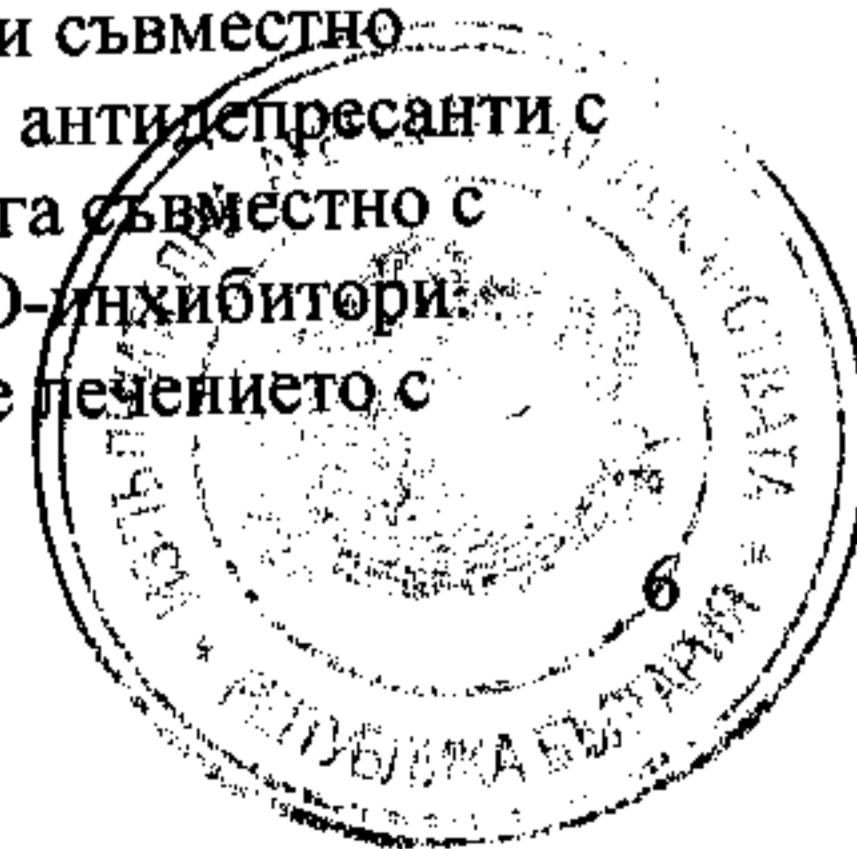
Симптоми на отнемането след прекъсване на терапията са чести особено ако прекъсването е рязко (виж т. 4.8).

Риска от поява на симптомите на отнемане могат да зависят от няколко фактора включително от продължителността на терапията и дозировката и скоростта на намаление на дозата. Замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения на съня (вкл. инсомния и интензивно сънуване), тревога и безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са сред най-честите симптоми. Обикновено тези симптоми са леки до средни, но при някои пациенти могат да бъдат и тежки по интензитета. Те обикновено се проявяват в първите няколко дена от прекъсване на терапията, но има много редки случаи, в които се появяват и при пропускане на една доза по невнимание. Обикновено тези симптоми са себеограничаващи се и отминават в рамките на 2 седмици, като в някои пациенти могат да персистират по-дълго (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва при прекъсване на лечението дозите да се понижават постепенно в рамките на няколко седмици или месеца в зависимост от нуждите на пациента (виж Симптоми на отнемането наблюдавани при спиране терапията с Venlafaxine, т.4.2)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

MAO-инхибитори:

Нежелани реакции (някои от които остри) са наблюдавани при случаи, в които терапията с Venlafaxine е започнала скоро след прекъсване на лечение с MAO-инхибитори и когато лечение с MAO-инхибитори е започнало скоро след прекъсване терапията с Venlafaxine. Тези странични реакции включват: тремор, потене, миоклонии, гадене, повръщане, изчервяване, замаяност, хипертермия със симптоми приличащи на малинен невролептичен синдром. Поради наличието на такива реакции и острите (понякога дори фатални) взаимодействия описани при съвместно приложение или приложение непосредствено след MAO-инхибитори или други антидепресанти с фармакологичен ефект близък до този на Venlafaxine, той не трябва да се прилага съвместно с MAO-инхибитор или в рамките на 14 дена след прекъсването на терапия с MAO-инхибитори. Терапия с MAO-инхибитор следва да започва не по-рано от 7 дена след спиране лечението с Venlafaxine (виж т. 4.3).



При започване лечение с Venlafaxine 14 дена след терапия с MAO-инхибитор е добре да се започне с единична дневна доза от 37.5mg Venlafaxine за първите няколко дена.

Горните препоръки за специфичните интервали между прекъсване на терапията с MAO-инхибитори и започване лечение с Venlafaxine се базират на данни свързани с необратими MAO-инхибитори. Интервалът необходим между прекъсване терапия с moclobemide (обратим MAO-инхибитор) и започване лечение с Venlafaxine може да е под 14 дена. Все пак поради риска от нежелани реакции (като по-горе описаните) свързани с MAO-инхибитори следва да се осигури достатъчен период на изчистване при преминаване на пациентите от moclobemide to venlafaxine. При определяне на достатъчен период на изчистване следва да се вземат под внимание фармакологичните особености на moclobemide както и клиничното изследване на индивидуалния пациент от лекаря.

Активни субстанции с риск от серотонинов синдром:

Поради механизма на действие на venlafaxine и риска от серотонинов синдром, приложението му трябва да става с повишено внимание в случаите когато се налага терапия в комбинация със средства повлияващи серотонинергичните невротрансмитерни системи, например: триптани, селективни MAO – инхибитори (moclobemide, toloxatone), linezolid, SSRI или литий (виж т. 4.4).

Активни субстанции с риск от малинен невролептичен синдром:

Както и при SSRI venlafaxine следва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които вече получават антипсихотици, т.к. симптоми предполагащи малигнен невролептичен синдром са описани при приложението на тези комбинации (виж т. 4.4).

Алфа и бета симпатомиметици:

Алфа и бета симпатомиметици (адреналин, норадреналин, допамин) в случай на кръвоспиращи процедури включващи подкожни и венечни инжекции могат да причинят нарушение в камерната честота на сърцето поради повишена сърдечна възбудимост. Venlafaxine в съчетание с интравенозно приложени алфа и бета адреномиметици може да причини пристъпно повишение на кръвното налягане с възможно нарушение на сърдечния ритъм (нарушение на достъпа на симпатомиметика до симпатиковото влакно).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum):

Съвместното приложение на Venlafaxine с жълт кантарион може да доведе до потенциране на серотонинергичната активност с повишаване честотата на странични реакции.

Електроконвулсивна терапия:

Има малко клиничен опит за приложение на Venlafaxine на фона на електроконвулсивна терапия. Препоръчва се тя да се провежда с повишено внимание т.к. е описана увеличена продължителност на гърчовете при лечение с SSRI антидепресанти.

Алкохол:

Фармакокинетичните профили на Venlafaxine, ODV и етанол не се промениха след приложение на етанол (0.5 g/kg, веднъж дневно) на здрави доброволци. Venlafaxine не увеличава нарушението на мисловните и моторните способности причинено от алкохола. Все пак както при всички лекарства повлияващи нервната система не се препоръчва приемането на алкохол в комбинация с Venlafaxine.

Антикоагуланти:

Приложението на селективни инхибитори на серотониновия обратен захват (SSRIs) трябва да става с повишено внимание при съвместно приложение с антикоагуланти (НСПВС, производни на салициловата киселина, ticlopidin и др.) или други лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от кървене. Трябва да се внимава при пациенти с нарушение в кръвосъсирването.



Лекарства за понижениe на теглото:

Безопасността и ефективността на Venlafaxine в комбинация с медикаменти за понижениe на теглото (вкл. phentermine) не е била установена. Съчетаната употреба на venlafaxine hydrochloride и медикаменти за понижениe на теглото не се препоръчва. Venlafaxine hydrochloride сам по себе си или в комбинация с други медикаменти не е предназначен за понижениe на теглото.

Clozapine:

След приложение на Venlafaxine има случаи на повишено ниво на clozapine свързано със странични реакции като гърчове.

Warfarine:

При пациенти на лечение с варфарин са описани случаи на усилване на антикоагулантния ефект, включително увеличение на протромбиновото време, парциалното тромбoplastиново време или международното нормализирано отношение (INR) след приемане на Venlafaxine.

Литий и Diazepam:

Фармакокинетичните свойства на venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine (ODV) не се промениха когато на здрави доброволци се приложи Venlafaxine (в дозов режим от 50mg на всеки 8 часа) заедно с diazepam (единична доза от 10mg) или литий (единична доза от 600mg). Приложението на Venlafaxine нямаше никакъв ефект на психомоторните и психометричните ефекти индуцирани от лития. Има данни за взаимодействия между литий и Venlafaxine водещи до увеличени литиеви нива.

Cimetidine:

Cimetidine инхибира first-pass – метаболизма на venlafaxine, но няма ефект върху формирането или елиминирането на O-desmethylvenlafaxine (ODV), който е в много по-големи концентрации в системното кръвообръщение. Не са необходими корекции в дозировката при едновременно приложение на venlafaxine и cimetidine. При възрастни пациенти и такива с чернодробна дисфункция е възможно взаимодействието да е по-силно изразено и при тях се препоръчва внимателно наблюдение при едновременно приложение на venlafaxine и cimetidine.

Risperidone:

По време на едновременно приложение на venlafaxine и risperidone, venlafaxine увеличава AUC (+32%) на risperidone и понижава CL/F (-38%) докато AUC на 9-hydroxyrisperidone и активния метаболит (risperidone и 9-OH-risperidone) не бе значимо променен.

Indinavir:

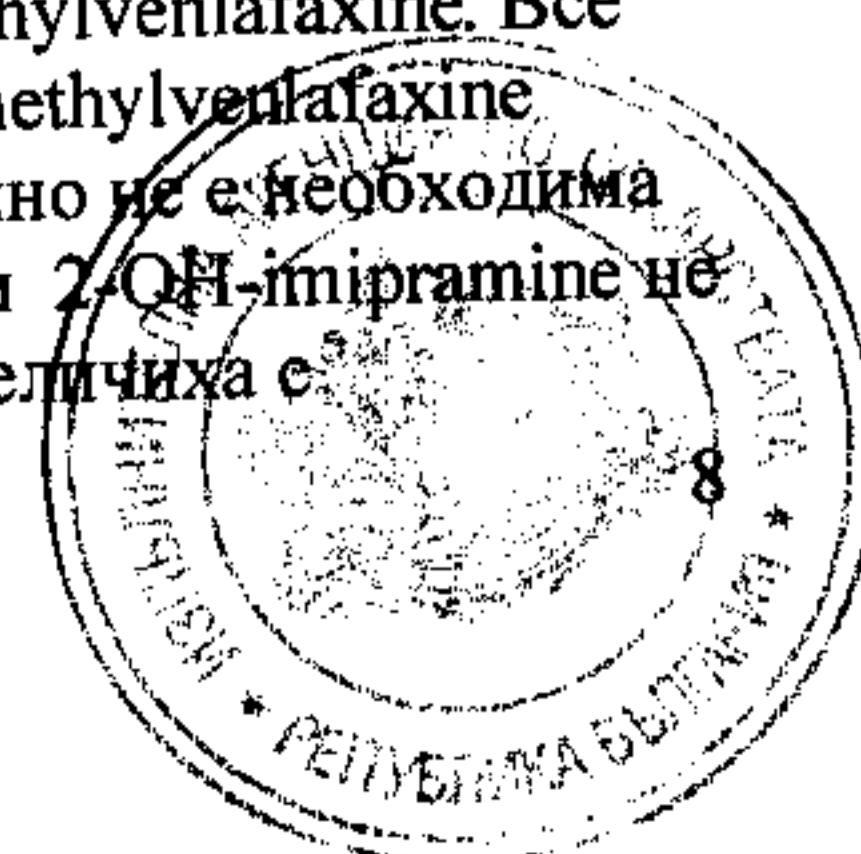
Фармакокинетично проучване с indinavir показва 28% понижениe на AUC и 36% понижениe на C_{max} на indinavir. Indinavir не променя фармакокинетиката на venlafaxine и ODV. Клиничното значение на това взаимодействие не е ясно.

Haloperidol:

При приложение на Venlafaxine в условия на стабилно състояние се понижава оралния клирънс на haloperidol, което води до повишение на AUC на haloperidol. В допълнение C_{max} на haloperidol се увеличава при съвместно приложение с Venlafaxine докато времената на полуелиминиране (t_{1/2}) остават непроменени. Механизмът на това взаимодействие остава неизвестен.

Imipramine:

Вероятно Imipramine инхибира CYP2D6-медираното образуване на O-desmethylvenlafaxine. Все пак общата концентрация на двете активни субстанции venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine (ODV) не се повлия от едновременното приложение с imipramine и следователно не е необходима корекция в дозировката. Фармакокинетичните характеристики на imipramine и 2-OH-imipramine не се повлияват от Venlafaxine. Все пак AUC, C_{max} and C_{min} на desipramine се увеличават.



приблизително 35% при наличие на venlafaxine. Беше на лице 2.5 – 4.5 кратно увеличение на AUC на 2-OH-desipramine.

Ретроспективна оценка на пациенти на комбинирано лечение с venlafaxine и антихипертензивни или хипогликемични медикаменти при клинични проучвания не даде сведения предполагащи несъвместимост на терапия с venlafaxine и лечение с подобни медикаменти.

Няма клинични проучвания на ефекта от комбинации от venlafaxine и други антидепресанти.

Активни субстанции, които инхибират CYP2D6 and CYP3A4:

Главните пътища на елиминиране на venlafaxine са чрез CYP2D6 и CYP3A4 системите. Venlafaxine се метаболизира главно в черния дроб от изоензим CYP2D6 до активния си метаболит O-desmethylvenlafaxine (ODV) и от CYP3A3/4 до N-desmethylvenlafaxine. CYP2D6. Въз основа на фармакокинетичния профил на venlafaxine в пациенти едновременно приемащи CYP2D6 инхибитори не е необходима корекция на дозата. Взаимодействията при едновременно приложение на venlafaxine с CYP2D6 and CYP3A4 инхибитори (двата най-важни пътя на елиминация) не са проучени. Въпреки че CYP3A4 е по-слабо застъпена пътека в метаболизма на venlafaxine в сравнение с CYP2D6 има възможност за клинично значимо взаимодействие между инхибитори на CYP3A4 метаболизма и venlafaxine, което може да доведе до високи плазмени нива на venlafaxine у бавни CYP2D6 метаболитори (7% от населението в Европа). Поради това мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол, еритромицин, циметидин, верапамил) или лекарствени комбинации, които инхибират CYP2D6 и CYP3A4 следва да се прилагат съвместно с venlafaxine само при строги индикации. Едно фармакокинетично проучване показва увеличени нива на AUC (+36%) при бързи метаболитори на CYP2D6 системата, докато много голямо увеличение (до около 200%) на AUC е наблюдавано у индивиди лоши метаболитори на CYP2D6 системата.

Активни субстанции, които се метаболизират от цитохром P450:

In vitro и/или in vivo проучвания показват, че venlafaxine е сравнително слаб инхибитор на CYP2D6 и че venlafaxine не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Свързването на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine с плазмени протеини е 27% и 30% съответно. Поради това взаимодействията причинени от свързване с протеини на venlafaxine и неговия най-важен метаболит са слабо вероятни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни за ефекта от употребата на venlafaxine при бременни жени. Ограничените данни събрани до сега не показват увеличен риск от вродени аномалии или други нежелани реакции върху бременността или нероденото дете. Опити с животни са показали репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Ако venlafaxine се е прилагал хронично до времето за раждане следва да се очаква проява на симптоми на отнемането у новороденото. Venlafaxine не трябва да се прилага при бременни освен при крайна необходимост.

Кърмене:

Venlafaxine и активния му метаболит се екскретират с млякото. Не са ясни последствията от това за кърменото бебе. Поради това трябва да се вземе решение да се спре/продължи кърменето или да се спре/продължи терапията с venlafaxine като се взимат под внимание ползите от кърменето за детето и ползите от терапията с venlafaxine за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Venlafaxine не повлиява психомоторните, когнитивните или комплексните поведенчески мотиви у здрави възрастни. Всяко психоактивно лекарство, обаче може да инхибира способността за ясна преценка и шофиране. Поради това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за евентуални нарушения в тяхната способност за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациентите с депресия показват множество симптоми, които са свързани с (или се отнасят към) клиничния статус на болестта. Поради това понякога е трудно да се прецени дали наблюдаваните симптоми са резултат на самата болест или са нежелана реакция към лекарството.

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени по реда на понижаваща се сериозност.

Следните нежелани реакции са разделени в следните категории:

Много чести: $\geq 1/10$
Чести: $\geq 1/100$ to $< 1/10$
Не чести: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$
Редки: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Много редки: $< 1/10,000$, неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни).

Изследвания:

Редки: удължено време на кървене.

Сърдечни заболявания:

Не чести: аритмии, вкл. тахикардия
Много редки: удължаване на QRS и QT интервала.

Болести на кръвта и лимфната система:

Не чести: екхимози, кървене от лигавиците.
Редки: удължено време на кървене, тромбоцитопения.
Много редки: кръвни заболявания (вкл. агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения).

Разстройства на нервната система:

Чести: сънливост, виене на свят, главоболие, повишен мускулен тонус, парестезия, тремор.
Не чести: миоклонус.
Редки: гърчове, малигнен невролептичен синдром, серотонинов синдром.
Много редки: екстрапирамидни нарушения (вкл. дистония и дискинезия), дискинезия със забавени движения.

Очни заболявания:

Чести: нарушена акомодация, мидриаза, визуални нарушения.
Много редки: закритоъгълна глаукома, остра глаукома.

Ушни и лабиринтни заболявания:

Не чести: шум в ушите.

Дихателни, гръдни и медиастинални заболявания:

Чести: прозяване.

Много редки: еозинофилна пневмония със симптоми на гръдна болка и диспнея.

Гастро-интестинални заболявания:

Чести: понижен апетит, запек, гадене, повръщане, суха уста.
Не чести: променен вкус, бруксизъм, диария.
Много редки: панкреатит.



Бъбречни и пикочни заболявания:

Чести: нарушено уриниране (в частност - непреодолим позив за уриниране)
Не чести: задръжка на урината.

Болести на кожата и подкожната тъкан:

Чести: потене (вкл. и нощното потене).
Не чести: дерматит, фотосензитивни реакции, обрив, алоpecia.
Много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, сърбеж, пруритус, уртикария.

Заболявания на мускулите и съединителната тъкан:

Много редки: рабдомиолиза.

Ендокринни заболявания:

Много редки: увеличени нива на пролактин.

Болести на метаболизма и храненето:

Чести: увеличен серумен холестерол (особено при продължително лечение и използване на високи дози), загуба на тегло.
Не чести: хипонатемия, затлъстяване.
Редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Съдови болести:

Чести: високо кръвно налягане, вазодилатация (най-често поруменяване), екхимози, кръвене от лигавиците
Не чести: хипотензия, позиционна хипотензия, синкоп.
Редки: хеморагия (вкл. церебрална хеморагия), гастроинтестинално кръвене.

Общи нарушения и такива от мястото на приложение на медикамента:

Чести: астения/лесна уморемост.

Имунни заболявания:

Не чести: фотосензитивна реакция.
Много редки: анафилаксия.

Жлъчно-чернодробни болести:

Не чести: промяна в чернодробните ензими.
Редки: хепатит.

Полова система и заболявания на гърдите:

Чести: нарушение в еякулацията/оргазма при мъжете, липса на оргазъм, еректилна дисфункция, намалено либидо.
Не чести: нарушения в оргазма при жените, менорагия.

Психични заболявания:

Чести: кошмарни съновидения, невъзможност за заспиване, нервност, седация.
Не чести: възбуда, апатия, халюцинации.
Редки: маниакални реакции, суицидни идеи/поведение, психомоторна възбуда/акатизия (виж т. 4.4)
Много редки: делириум.

Следните нарушения са били наблюдавани при постмаркетингово проучване:



Сърдечно-съдови болести:	сърдечна недостатъчност, аритмии, гръдна болка, спиране на сърцето
Белодробни болести:	интерстициална пневмония
Стомашно-чревни болести:	панкреатит.
Болести на кръвта и лимфната система:	хеморагия (вкл. мозъчно кръвотечение), кръвни заболявания (вкл. агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Психични заболявания:	възбуда, делириум.

Също така се наблюдават и следните нежелани реакции:

Общи нарушения:	главоболие, коремна болка, болка в гърба, грипоподобен синдром, болка, инфекции.
Болести на дихателните пътища:	фарингит, ринит, синусит.

Въпреки че тези реакции са възникнали по време на терапия с Venlafaxine, няма доказана причинно-следствена връзка с Venlafaxine.

Симптоми на отнемането при прекъсване на терапията с SSRI:

Прекъсване лечението с Venlafaxine (особено когато е рязко) обикновено води до поява на симптоми на отнемането. Замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения в съня (вкл. инсомния и кошмарни съновидения), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-честите нежелани реакции. Обикновено те са леки до средни и са самолимитиращи се, въпреки това при някои пациенти могат да са тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва когато по-нататъшно лечение с Venlafaxine не е необходимо, то постепенно да се прекъсне чрез бавно понижение на дозата (виж т. 4.2 и т. 4.4).

4.9 Предозиране

Постмаркетинговите проучвания докладват за смъртоносно свръхдозироване на venlafaxine, особено в комбинация с алкохол и/или други лекарства.

Симптоми

Симптомите на предозиране включват нарушения в съзнанието (от сънливост до кома), но също така възбуда, стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, тремор, (леки) хипертензия и тахикардия. Промени в електрокардиограмата (удължаване на QT интервала, блок в снопа на Хис, удължен QRS-комплекс), синусова тахикардия и камерна тахикардия, брадикардия, хипотензия, епилептични пристъпи, вертиго и кома.

Лечение

Трябва да се осигурят чисти дихателни пътища, оксигенация и вентилация. Лечението се състои от мерки за намаляване на абсорбцията (като напр. стомашна промивка ако е приложена скоро след прием на големи количества или прилагане на активен въглен в комбинация с натриев сулфат) и е най-вече симптоматично. Предизвикване на повръщане не се препоръчва ако има риск от аспирация. Сърдечния ритъм и жизнените показатели следва да се следят отблизо. Venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine не се елиминират чрез диализа. Не е познат специфичен антидот на venlafaxine

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антидепресант, АТС-код: N 06 AX 16

Venlafaxine е структурно НОВ антидепресант, който химически не е свързан с трицикличните, тетрацикличните или други познати антидепресанти.

Преклиничните изпитвания показваха, че Venlafaxine и неговия главен метаболит O-desmethylvenlafaxine (ODV), са мощни инхибитори на обратното захващане на серотонин и адреналин. Venlafaxine също така слабо потиска обратното захващане на допамин. Изследвания при животни показват, че трицикличните антидепресанти могат да понижат активността на бета-норадренергичните рецептори след продължителна употреба. За сравнение Venlafaxine и активния му метаболит понижават активността на бета-норадренергичните рецептори както след една доза, така и след продължително лечение. Клиничното значение на този ефект е все още неясно.

Venlafaxine и главния му метаболит показват еднаква активност по отношение влиянието им върху обратното захващане на невротрансмитери в нервната система.

При плъхове Venlafaxine няма практически никакъв афинитет към мускариновите холинергични, H1-хистаминови или α_1 рецепторите in vitro. Venlafaxine не потиска моноамино оксидазата (MAO).

Епизоди на тежка депресия:

В едно клинично проучване амбулаторни пациенти с анамнеза за рецидивираща депресия, които са се повлияли добре от Venlafaxine до 8-та седмица и са поддържали подобрението в рамките на първите 6 месеца открито лечение с venlafaxine са започнали поддържащо лечение с venlafaxine или плацебо за 12 месеца. Значимо по-малко пациенти на venlafaxine показаха симптоми на възобновяване на депресията в сравнение с тези на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Venlafaxine се абсорбира почти напълно и е подложен на активен метаболизъм като така се формира активния метаболит O-desmethylvenlafaxine. Абсолютната бионаличност на venlafaxine при приложение на капсули с удължено действие е същата като на формата с бързо освобождаване – около 40-45%. След приложение на еднакви дневни дози venlafaxine (както под формата на таблетки с бързо действие два пъти дневно, така и като капсули с удължено действие веднъж дневно) AUC на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine е едно и също. След приложение на капсули с удължено действие пиковата плазмена концентрация на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine се достига за около приблизително 6 до 9 часа. Върховите концентрации на venlafaxine са по-ниски и промените в плазмената концентрация са малко по-малки след приложение на формата с бързо освобождаване.

Разпределение:

Venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine са свързани с плазмените протеини приблизително в 27% и 30%.

Метаболизъм:

След абсорбция venlafaxine в голяма част се метаболизира в черния дроб. Главния метаболит на venlafaxine е O-desmethylvenlafaxine, но venlafaxine също така се метаболизира и до N-desmethylvenlafaxine, N2O-didesmethylvenlafaxine и други по-малки метаболити. In vitro изследвания показват, че образуването на O-desmethylvenlafaxine се катализира от CYP2D6 и образуването на N-desmethylvenlafaxine се катализира от CYP3A3/4. CYP2D6-медириания метаболизъм няма значение по отношение дозировките на venlafaxine при бавни и бързи метаболитатори. И в двете групи концентрацията на активните субстанции (venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine) е еднаква.

Екскреция:



Venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine основно се екскретират чрез бъбреците. Около 87% от единичната доза се открива в урината в рамките на 48 часа като непроменен venlafaxine, неконюгиран O-desmethylvenlafaxine, конюгиран O-desmethylvenlafaxine или по-малките метаболити.

Продължително приложение:

По време на продължително перорално приложение стабилни концентрации на venlafaxine се достигат в рамките на 3 дена. При дози в рамките на 75 – 450 mg/ ден Venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine показват линейна фармакокинетика. Не бе забелязано неочаквано натрупване на Venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine при хронично приложение на здрави доброволци.

Взаимодействие с храна и специални групи пациенти:

Приложението на venlafaxine заедно с храна няма ефект върху абсорбцията му и послеващото образуване на O-desmethylvenlafaxine.

Пола и възрастта на пациентите няма значим ефект върху фармакокинетиката на venlafaxine. При пациенти над 60 години се наблюдава 20% понижение на клирънса на O-desmethylvenlafaxine, това най-вероятно се дължи на нарушена бъбречна функция, което често се наблюдава при възрастни пациенти.

При някои пациенти с компенсирана чернодробна цироза фармакокинетиката на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine бе значително променена. Понижението както на метаболизма на venlafaxine, така и на елиминацията на O-desmethylvenlafaxine доведе до по-високи плазмени концентрации на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine.

При пациенти със средно до тежко нарушение на бъбречната функция общия клирънс на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine бе намален и полуживота им - удължен. Понижението на общия клирънс бе най-силно изразено при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване на хроничната токсичност на venlafaxine преобладаваха ефекти от страна на ЦНС. Venlafaxine и неговия главен метаболит показаха липса на мутагенен ефект у хора в множество *in vitro* и *in vivo* тестове. Дългосрочни проучвания с venlafaxine при мишки и плъхове не дадоха сведения за канцерогенеза. При проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не бяха наблюдавани тератогенни ефекти, ни имаше ембриотоксични ефекти при плъхове. Понижение на феталното тегло и увеличение на мъртва ражданията и детската смъртност са наблюдавани при дози малко над максималната дневна доза за хора. *In vitro* е наблюдавано частично блокиране на натриевите канали в сърцето при микромолярни концентрации. Връзката с появата на аритмия и камерни фибрилации след предозиране или потискане на метаболизма на venlafaxine е неясна.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

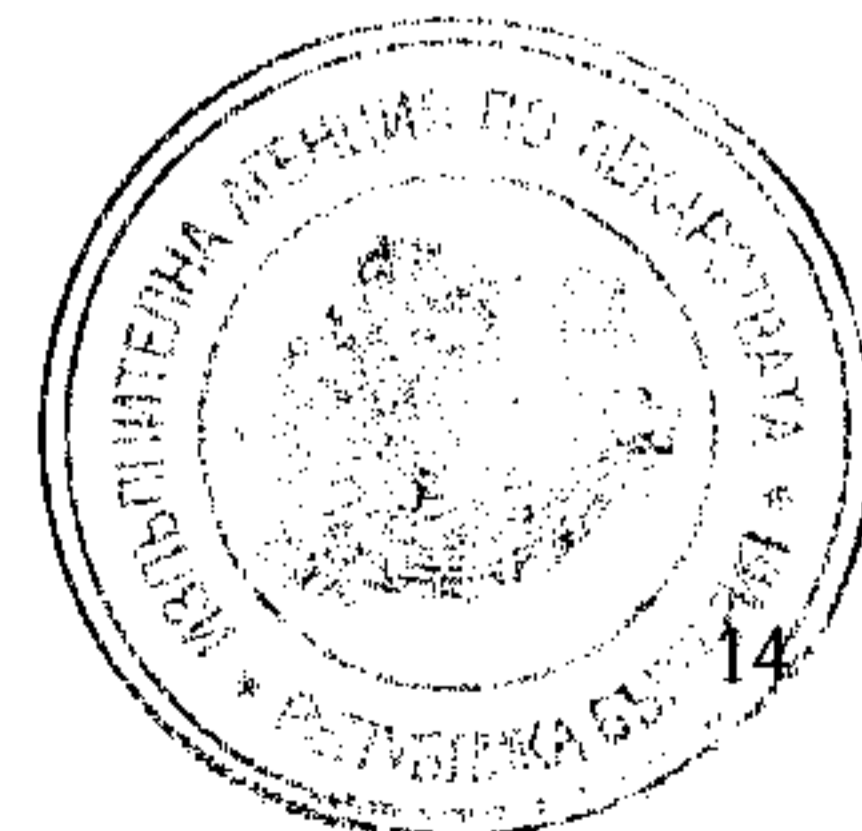
37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

Хипромелоза,
Амониев метакрилат кополимер (тип Б),
Натриев лаурилсулфат,
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Основен бутилиран метакрилат кополимер 12.5%



Черупка на капсулата:

Желатин

Титаниев диоксид (E 171)

Масило:

Шелак

Черен железен оксид (E172)

Пропилен гликол (E1520)

75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

Хипромелоза,

Амониев метакрилат кополимер (тип Б),

Натриев лаурилсулфат,

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Основен бутилиран метакрилат кополимер 12.5%

Черупка на капсулата:

Желатин

Титаниев диоксид (E 171)

Червен железен оксид (E172)

Масило:

Шелак

Черен железен оксид (E172)

Пропилен гликол (E1520)

150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

Хипромелоза,

Амониев метакрилат кополимер (тип Б),

Натриев лаурилсулфат,

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Основен бутилиран метакрилат кополимер 12.5%

Черупка на капсулата:

Желатин

Титаниев диоксид (E 171)

Еритрозин (E127)

Индиготин И (E132)

Масило:

Шелак

Черен железен оксид (E172)

Пропилен гликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/Al-блистер

28 и 98 капсули

Някои размери опаковки може да не са предлагат на пазара.

6.6 Указания за употреба и изхвърляне

Няма специални изисквания

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works
POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street
83-200 Starogard Gdański, Полша

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

