

ОДОБРЕН
ДАТ. 6324, 6325, 6326 / 20.08.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тифаксин SR 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Tifaxin SR 37,5 mg prolonged-release capsules, hard

Тифаксин SR 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Tifaxin SR 75 mg prolonged-release capsules, hard

Тифаксин SR 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Tifaxin SR 150 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За капсули 37,5 mg:

Всяка капсула съдържа 37,5 mg венлафаксин, като венлафаксин хидрохлорид.

Помощни вещества:

Захар макс. 46,35 mg

Понсо 4R червено (E 124) 0,0267 mg

За капсули 75 mg:

Всяка капсула съдържа 75 mg венлафаксин, като венлафаксин хидрохлорид.

Помощни вещества:

Захар макс. 92,69 mg

Сънсет жълто FCF (E110) 0,0006 mg

За капсули 150 mg:

Всяка капсула съдържа 150 mg венлафаксин, като венлафаксин хидрохлорид.

Помощни вещества:

Захар макс. 185,38 mg

Сънсет жълто FCF (E110) 0,0008 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване,

Тифаксин SR 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване:

Бели до почти бели на цвят гранули в капсула номер "3" с оранжево капаче и прозрачно тяло на капсулата.

Тифаксин SR 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване:

Бели до почти бели на цвят гранули в капсула номер "1" с жълто капаче и прозрачно тяло на капсулата.

Тифаксин SR 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване:

Бели до почти бели на цвят гранули в капсула номер "0" с капаче цвят охра и прозрачно тяло на капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на големи депресивни епизоди.
- За превенция на рецидив на големи депресивни епизоди.
- Лечение на генерализирано тревожно разстройство.
- Лечение на социално тревожно разстройство.
- Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Големи депресивни епизоди

Препоръчаната начална дозировка на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, давани веднъж дневно. Пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, може да имат полза от повишения на дозата до максимална доза от 375 mg/ден.

Повишенията на дозировката могат да се извършват на интервали от 2 седмици или повече. При клинична необходимост поради тежестта на симптомите повишенията на дозата могат да се извършват на по-чести интервали, но не по-кратки от 4 дни.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции повишенията на дозите трябва да се извършват единствено след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.



Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да преценява редовно за всеки отделен случай. По-дългосрочното лечение може също да е подходящо за превенция на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи препоръчваната доза за превенция на рецидива на ГДЕ е същата като използваната по време на настоящия епизод.

Антидепресивните лекарствени продукти трябва да продължат за поне шест месеца след ремисията.

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчваната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, давани веднъж дневно. За пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, могат да са от полза повишения на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишенията на дозата могат да се правят през интервали от 2 или повече седмици.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции, повишенията на дозата трябва да се правят само след клинична оценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да бъдат лекувани за достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преценява редовно за всеки отделен случай.

Социално тревожно разстройство

Препоръчваната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, давани веднъж дневно. Няма никакви доказателства, че по-високите дози могат да доведат до допълнителна полза.

Въпреки това при отделни пациенти, които не отговарят на началните 75 mg/ден, могат да се имат предвид повишения до максимална доза от 225 mg/ден. Повишенията на дозата могат да се правят на интервали от 2 седмици или повече.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции повишенията на дозата трябва да се правят само след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено за няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преценява редовно за всеки отделен случай.

Паническо разстройство

Препоръчва се дозата от 37,5 mg/ден венлафаксин с удължено освобождаване да се използва за 7 дни. След това дозировката трябва да се повишава до 75 mg/ден. Пациентите, които не отговарят на дозата от 75 mg/ден, могат да имат полза от повишения на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишенията на дозировката могат да се правят на интервали от 2 седмици или повече.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции повишенията на дозата трябва да се правят



само след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено за няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преоценява редовно за всеки отделен случай.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Никакви специални корекции на дозата на венлафаксин не се считат за необходими въз основа само на възрастта на пациента. Въпреки това обаче трябва да се подхожда предпазливо при лечението на хора в старческа възраст (напр. поради възможността за бъбречна недостатъчност и потенциалните промени в чувствителността и афинитета към невротрансмитери, настъпващи със стареенето). Винаги трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато се налага повишение на дозата.

Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

Венлафаксин не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Контролираните клинични проучвания при деца и юноши с голямо депресивно разстройство не показват никаква ефикасност и не подкрепят употребата на венлафаксин при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Не са установени ефикасността и безопасността на венлафаксин за останалите показания при деца и юноши на възраст под 18 години.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

При пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане по правило трябва да се има предвид 50% понижение на дозата. Въпреки това обаче поради вариабилността в клирънса между отделните индивиди, може да е желателно да се индивидуализира дозировката.

Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се предпазливост и трябва да се има предвид понижаване на дозата с повече от 50%. Трябва да се прецени потенциалната полза спрямо риска при лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Въпреки че не е необходима никаква промяна в дозировката за пациенти със степен на гломерулна филтрация (СГФ) между 30-70 ml/min, препоръчва се повишено внимание. За пациентите, при които се налага хемодиализа, и при пациентите с тежко бъбречно увреждане (СГФ < 30 ml/min), дозата трябва да се понижи с 50%. Поради индивидуалната вариабилност в клирънса при тези пациенти може да е желателно да се индивидуализира дозировката.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на венлафаксин



Трябва да се избягва внезапното спиране. Когато се спира лечението с венлафаксин, дозата трябва да се понижава постепенно за период от поне една до две седмици, за да се понижи рискът от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако възникнат непоносими симптоми след понижаване на дозата или при спиране на лечението, тогава да се има предвид възобновяване на предписаната преди това доза. След това лекарят може да продължи да понижава дозата, но по-постепенно.

За перорално приложение.

Препоръчва се венлафаксин капсули с удължено освобождаване да се приемат с храна приблизително по едно и също време всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност и не трябва да се разделят, смачкват, дъвчат или разтварят.

Пациентите, лекувани с венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване, могат да преминат на венлафаксин капсули с удължено освобождаване, на най-близката еквивалентна дневна дозировка. Например венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване 37,5 mg два пъти дневно могат да се заменят с венлафаксин капсули с удължено освобождаване 75 mg веднъж дневно. Може да са необходими индивидуални корекции в дозировката.

Венлафаксин капсули с удължено освобождаване съдържат микросфери, които освобождават лекарството бавно в храносмилателния тракт. Неразтворимата част от тези микросфери се елиминира и може да се открие във фецеса.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Съпътстващо лечение с необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАОИ) е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като ажитираност, тремор и хипертермия. Венлафаксин не трябва да се започва за поне 14 дни след спиране на лечението с необратим МАОИ.

Венлафаксин трябва да се спре за поне 7 дни преди започване на лечение с необратим МАОИ (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидни опити/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията е свързана с повишен риск за суицидни мисли, самонараняване и суицидни опити (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да се проследяват внимателно до настъпването на такова подобрение. Обичайният клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

Другите психиатрични състояния, за които се предписва венлафаксин, могат също да са свързани с



повишен риск от суицидни събития. Освен това тези състояния могат да са коморбидни на голямото депресивно разстройство. Същите предпазни мерки, съблюдавани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство, следователно трябва да се съблюдават, когато се лекуват пациенти с други психиатрични разстройства.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или показващите значителна степен на суицидна идеация преди започване на лечението е известно, че са с по-голям риск за суицидни мисли или суицидни опити и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението. Един метаанализ на плацебо контролираните клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства от внимателно проследяване на пациентите и особено на тези с висок риск специално в ранните етапи на лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и оказващите грижи на пациентите) трябва да бъдат предупредени за нуждата от проследяване за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и трябва незабавно да потърсят медицински съвет, ако са налични тези симптоми.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

ТИФАКСИН SR не трябва да се използва при лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидното поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (главно агресия, опозиционно поведение и гняв) се наблюдава по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въз основа на клиничните нужди, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се проследява внимателно за появата на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Серотонинов синдром

Както и при други серотонинергични средства, при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, който е потенциално животозастрашаващо състояние, особено при съпътстваща употреба на други средства, като например MAO-инхибитори, които могат да повлияят серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус (напр. ажитираност, халюцинации, кома), нестабилност на автономната нервна система (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невро-мускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Тесноъгълна глаукома



Във връзка с употребата на венлафаксин може да настъпи мидриаза. Препоръчва се пациентите с повишено вътреочно налягане или пациентите с риск от остра тесноъгълна глаукома (закритоъгълна глаукома) да се проследяват внимателно.

Кръвно налягане

Съобщава се често за дозозависими повишения на кръвното налягане с венлафаксин. В някои случаи при постмаркетинговия опит се съобщава за много силно повишено кръвно налягане, налагащо незабавно лечение. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно скринирани за високо кръвно налягане и съществуващата хипертония трябва да се контролира преди започване на лечение. Кръвното налягане трябва да се следи периодично, след започване на лечението и след увеличаване на дозите. Трябва да се подхожда предпазливо при пациентите, чието основно заболяване може да се компрометира от повишеното кръвно налягане, напр. онези с нарушена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Могат да настъпят повишения на сърдечната честота, особено при по-високи дози. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, чиито основни заболявания могат да се компрометират от повишената сърдечна честота.

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

Венлафаксин не е оценяван при пациенти с анамнеза за пресен миокарден инфаркт или нестабилно сърдечно заболяване. Затова той трябва да се използва предпазливо при тези пациенти.

При постмаркетинговия опит се съобщава за фатални сърдечни аритмии с използването на венлафаксин, особено при предозиране. Преди предписване на венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия трябва да се вземе предвид балансът на рисковете и ползите.

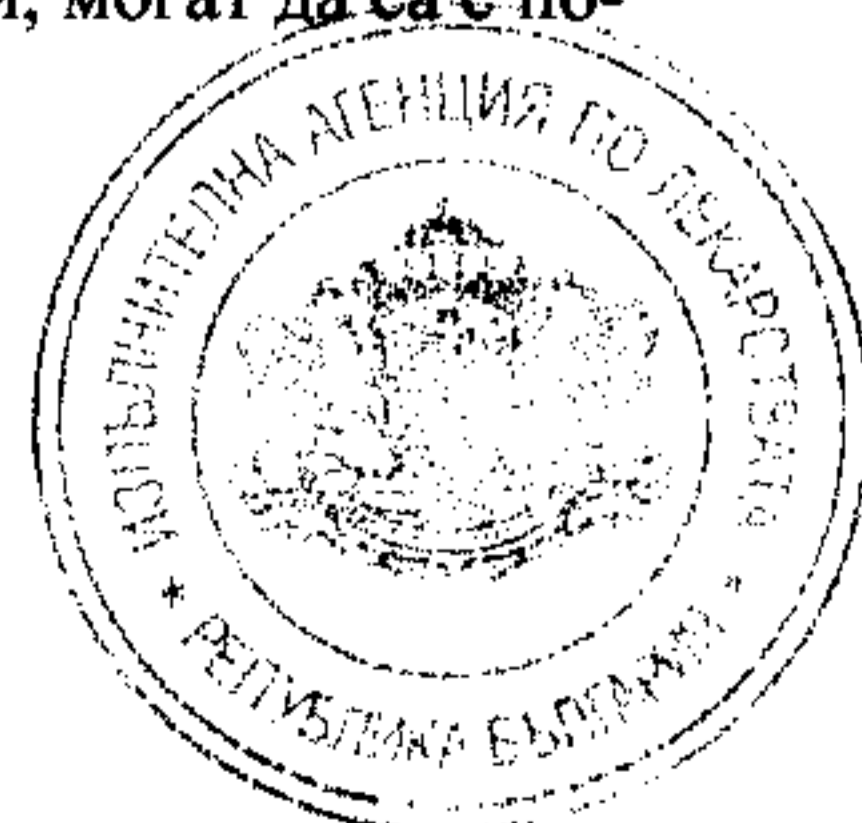
Гърчове

При терапия с венлафаксин могат да настъпят гърчове. Както при всички антидепресанти, така и венлафаксин, трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за гърчове и засегнатите пациенти трябва да проследяват внимателно. Лечението трябва да се спре при всеки пациент, който развие гърчове.

Хипонатремия

При лечение с венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатремия и/или синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ). Това се съобщава най-често при хиповолемични или дехидратирани пациенти. Пациентите в старческа възраст, пациентите, приемащи диуретици, и пациентите, които са хиповолемични по други причини, могат да са с по-голям риск за това събитие.

Патологично кървене



Лекарствените продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да доведат до понижаване на функцията на тромбоцитите. Рискът от кожно или лигавично кървене, включително хеморагии от стомашно-чревния тракт, може да е повишен при пациентите, приемащи венлафаксин. Както при останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина, така и венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациенти с предразположение към кървене, включително пациенти на антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация.

Серумен холестерол

Документирани са клинично значими повишения на серумния холестерол при 5,3% от лекуваните с венлафаксин пациенти и при 0,0% от получаващите плацебо пациенти за поне 3 месеца при плацебо контролирани клинични проучвания. Определянето на нивата на серумния холестерол трябва да се има предвид при дългосрочно лечение.

Съвместно приложение със средства за понижаване на телесното тегло

Не са установени безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация със средства за понижаване на теглото, включително фентермин. Не се препоръчва съвместното приложение на венлафаксин и средства за понижаване на телесното тегло. Венлафаксин не е показан за понижаване на теглото като самостоятелно лечение или в комбинация с други продукти.

Мания/хипомания

При малка част от пациентите с разстройства на настроението, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи мания/хипомания. Както и други антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациентите с анамнеза или фамилна анамнеза за биполарно разстройство.

Агресия

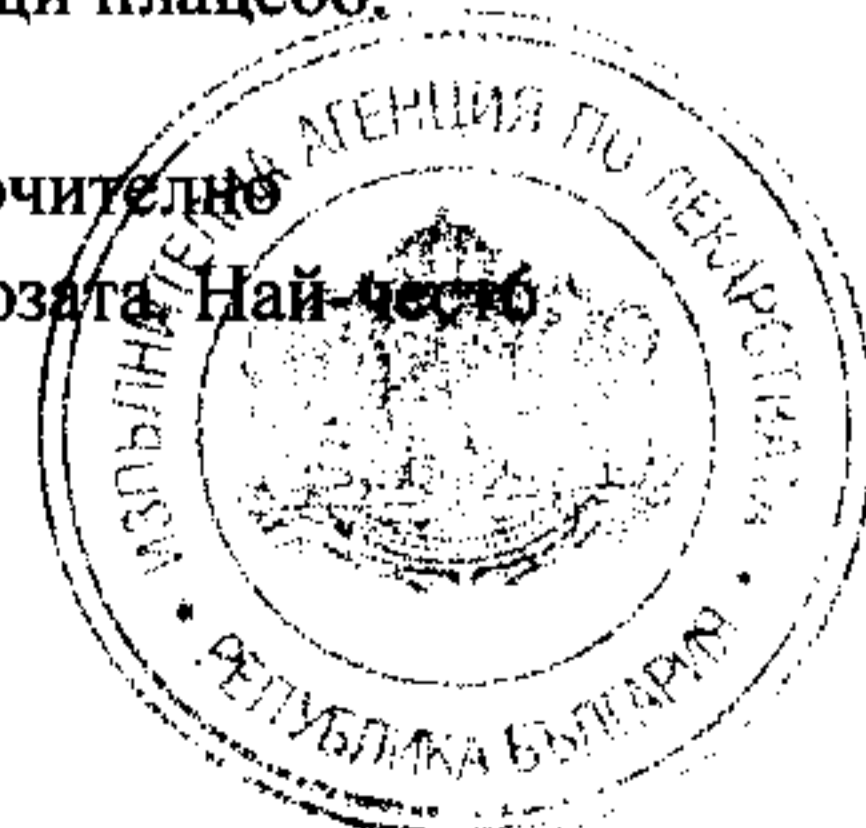
При малка част от пациентите, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи агресия. Това се съобщава при започване, промяна на дозата и спиране на лечението.

Както и други антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациентите с анамнеза за агресия.

Спиране на лечението

Чести са симптомите на отнемане, когато се спира лечението, особено, ако спирането е внезапно (вж. точка 4.8). При клиничните проучвания нежеланите реакции, наблюдавани при спиране на лечението (постепенно спиране и след постепенно спиране), настъпват при приблизително 31% от пациентите, лекувани с венлафаксин, и при 17% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението и скоростта на понижаване на дозата. Най-често



съобщаваните реакции са замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, като обаче при някои пациенти могат да бъдат тежки по интензитет. Те обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни от спирането на лечението, но има много редки съобщения на такива симптоми при пациентите, които са пропуснали доза по невнимание. По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Затова е препоръчително дозата на венлафаксин да се понижава постепенно при спиране на лечението за период от няколко седмици или месеца според нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторно неспокойство

Употребата на венлафаксин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо неспокойство и необходимост от често движение, съпроводена от неспособност да се стои спокойно в седнало или изправено положение. Това настъпва най-често в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да е пагубно.

Сухота в устата

Сухота в устата се съобщава при 10% от пациентите, лекувани с венлафаксин. Това може да повиши риска от кариес и пациентите трябва да се уведомяват за значението на хигиената на съзъбието.

За Тифаксин SR 37,5 mg:

Помощното вещество Понсо 4R червено (E124), включено в състава на обвивката на капсулите може да предизвика алергични реакции. Тъй като капсулите съдържат захароза, пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

За Тифаксин SR 75 mg:

Помощното вещество Сънсет жълто FCF (E110), включено в обвивката на капсулата може да предизвика алергични реакции. Тъй като капсулите съдържат захароза, пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

За Тифаксин SR 150 mg:

Помощното вещество Сънсет жълто FCF (E110), включено в обвивката на капсулата може да предизвика алергични реакции. Тъй като капсулите съдържат захароза, пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата (МАОИ)

Необратими, неселективни МАОИ

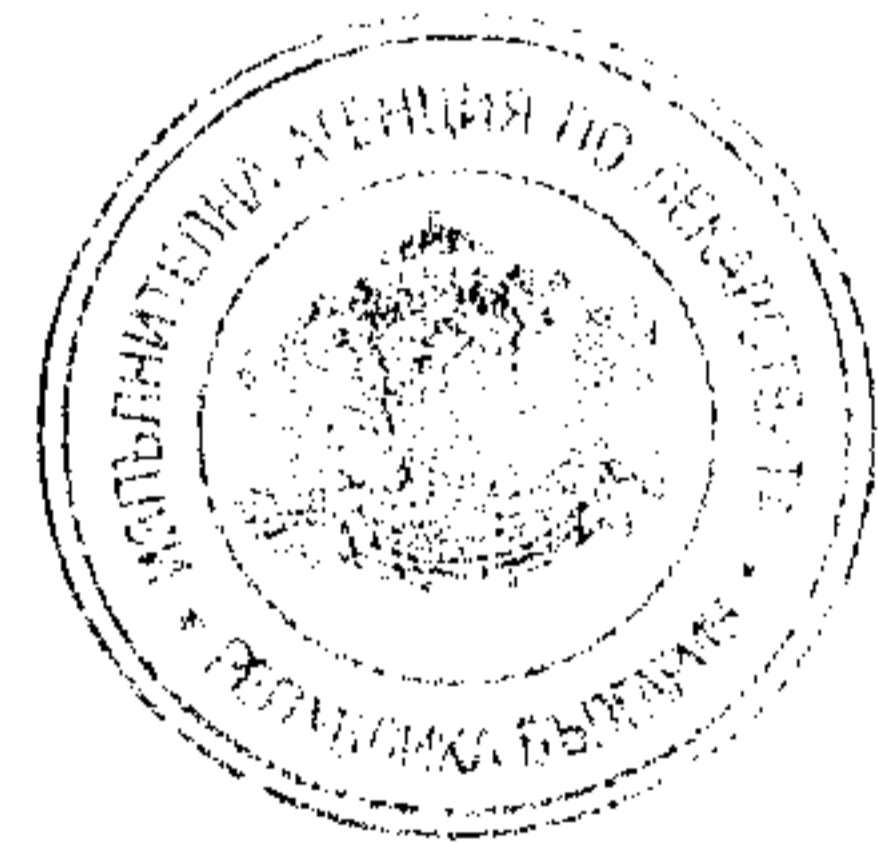
Венлафаксин не трябва да се използва в комбинация с необратими неселективни МАОИ. Лечение с венлафаксин не трябва да се започва поне 14 дни след спиране на лечението с необратими неселективни МАОИ. Лечението с венлафаксин трябва да се спре поне 7 дни преди започване на лечение с необратими неселективни МАОИ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обратим селективен инхибитор на МАО-А (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром комбинацията от венлафаксин с обратим и селективен МАОИ като моклобемид не се препоръчва. След лечение с обратим инхибитор на МАО може да се използва период на отнемане, по-кратък от 14 дни, преди да се започне лечение с венлафаксин. Препоръчва се венлафаксин да се спре най-малко 7 дни преди започване на лечение с обратим МАОИ (вж. точка 4.4).

Обратими неселективни МАОИ (линезолид)

Антибиотикът линезолид е слаб, обратим и неселективен МАОИ и не трябва да се дава на пациентите, лекувани с венлафаксин (вж. точка 4.4).



Съобщават се тежки нежелани реакции при пациентите, при които наскоро е било спряно лечението с МАОИ и е започнат венлафаксин, или наскоро е била спряна терапията с венлафаксин преди започване на МАОИ. Тези реакции включват тремор, миоклонус, диафореза, гадене, повръщане, зачервяване, замаяност и хипертермия с признаци, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, гърчове и смърт.

Серотонинов синдром

Както и при останалите серотонинергични средства, така и при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, особено при съпътстваща употреба на други средства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRI средства, SNRI средства, литий, сибутрамин, трамадол или жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]), с лекарствени продукти, които увреждат метаболизма на серотонина (включително МАОИ), или с прекурсори на серотонина (като триптофанови добавки).

При клинична необходимост съпътстващо лечение на венлафаксин с SSRI средство, SNRI средство или серотонинов рецепторен агонист (триптан), се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено по време на започване на лечението или на повишаване на дозите. Не се препоръчва съпътстващата употреба на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като триптофанови добавки) (вж. точка 4.4).

ЦНС-активни вещества

Рискът от употреба на венлафаксин с други ЦНС-активни вещества не е системно оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание, когато венлафаксин се приема в комбинация с други ЦНС-активни вещества.

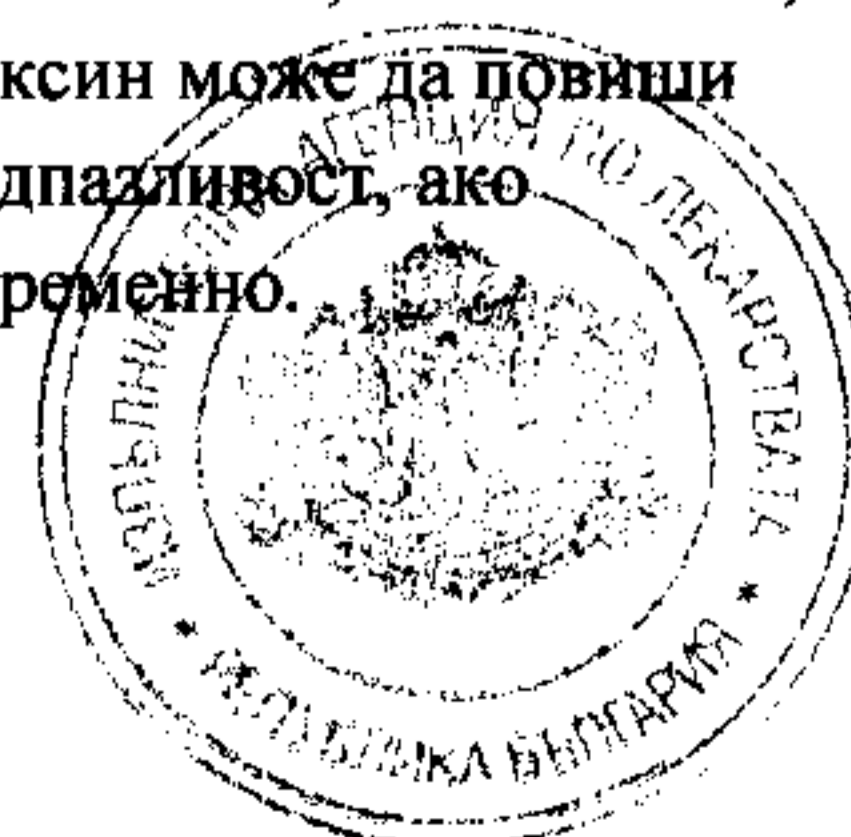
Етанол

За венлафаксин е доказано, че не засилва увреждането на умствените и моторните умения, причинено от етанола. Въпреки това обаче, както и при всички ЦНС-активни вещества, пациентите трябва да се съветват да избягват консумацията на алкохол.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Едно фармакокинетично проучване с кетоконазол при CYP2D6 екстензивни (EM) и лоши метаболитатори (LM) показва, че приложението на кетоконазол води до по-голяма AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно при лицата CYP2D6 LM и EM) и за О-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно при лицата CYP2D6 LM и EM). Съпътстващата употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да повиши нивата на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Затова се препоръчва предпазливост, ако терапията на пациента включва инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин едновременно.



Ефект на венлафаксин върху други лекарствени продукти

Литий

При съпътстваща употреба на венлафаксин с литий може да настъпи серотонинов синдром (вж. "Серотонинов синдром").

Диазепам

Венлафаксин няма никакви ефекти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит дезметилдiazепам. Диазепам изглежда не повлиява фармакокинетиката нито на венлафаксин, нито на О-дезметилвенлафаксин. Не е известно дали съществува фармакокинетично и/или фармакодинамично взаимодействие с други бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин не повлиява фармакокинетиката на имипрамин и 2-ОН-имипрамин. Има дозозависимо повишение на AUC за 2-ОН-дезипрамин с 2,5 до 4,5 пъти, когато се прилагат 75 mg до 150 mg венлафаксин дневно. Имипрамин не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съвместното приложение на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Едно фармакокинетично проучване с халоперидол показва 42% понижение на общия перорален клирънс, 70% повишение на AUC, 88% повишение на C_{max} , но не показва никаква промяна в полуживота на халоперидол. Това трябва да се има предвид при пациентите, лекувани с халоперидол и венлафаксин едновременно. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

Рисперидон

Венлафаксин повишава AUC на рисперидон с 50%, но не променя значимо фармакокинетичния профил на общата активна част (рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон). Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

Метопролол

Едновременното приложение на венлафаксин и метопролол на здрави доброволци при едно проучване за фармакокинетично взаимодействие за двата лекарствени продукта води до повишение на плазмените концентрации на метопролол с приблизително 30-40%, без да променя плазмените концентрации на неговия активен метаболит α -хидроксиметопролол. Не е известно клиничното значение на тази находка при пациенти с хипертония. Метопролол не променя фармакокинетичния профил на венлафаксин или на активния му метаболит О-дезметилвенлафаксин. Трябва да се подхожда предпазливо при едновременното приложение на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

Едно фармакокинетично проучване с индинавир показва 28% понижение на AUC и 36%



понижение на C_{max} за индинавир. Индинавир не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на венлафаксин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Венлафаксин трябва да се прилага на бременни жени само ако очакваните ползи превишават всички възможни рискове.

Както и при други инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI/SNRI), могат да се появят симптоми на спиране при новородените, ако венлафаксин е използван до или малко преди раждането. Някои новородени, изложени на венлафаксин късно през третия триместър, развиват усложнения, налагащи хранене през сонда, дихателна поддръжка или продължителна хоспитализация. Такива усложнения могат да се получат веднага след приложението. Могат да се наблюдават следните симптоми при новородени, ако майката е използвала SSRI/SNRI в късна бременност: раздразнимост, тремор, хипотония, персистиращ плач и затруднено сучене или сън. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на експозиция. В повечето случаи тези усложнения се наблюдават незабавно или в рамките на 24 часа след раждането.

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит О-дезметилвенлафаксин се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Затова трябва да се вземе решение за продължаване/спиране на кърменето или за продължаване/спиране на терапията с ТИФАКСИН SR, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с ТИФАКСИН SR.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши преценката, мисленето и моторните умения. Затова всички пациенти, приемащи венлафаксин, трябва да бъдат предупредени за ефектите върху способността им да шофират и да работят с опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често ($>1/10$) съобщаваните нежелани реакции при клиничните проучвания са гадене, сухота в устата, главоболие и потене (включително нощни изпотявания).

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Система на организма	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Хематологична/ Лимфна			Екхимоза, Кървене от стомашно- чревния тракт		Лигавично кървене, Удължено време на кървене, Тромбоцитопения, Дискразии на кръвта (включително агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Метаболизъм/ Хранене		Повишен серумен холестерол, загуба на тегло	Надаване на тегло		Патологични чернодробни функционални изследвания, Хипонатремия, Хепатит, Синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ), Повишен пролактин
Нервна	Сухота в устата (10,0%), Главоболие (30,3%)*	Патологични сънища, Понижено либидо, Замаяност, Повишен мускулен тонус (хипертония), Безсъние, Нервност, Парестезия, Седиране, Тремор, Обърканост, Деперсонализация	Апатия, Халюцинации, Миоклонус, Ажитираност, Нарушени координация и равновесие	Акатизия / Психомоторно неспокойство, Конвулсии, Маниакална реакция	Невролептичен малигнен синдром (НМС), Серотонинергичен синдром, Делир, Екстрапирамидни реакции (включително дистония и дискинезия), Тардивна дискинезия, Суицидна идеация и поведение**
Специализирани сетива		Нарушена акомодация, Мидриаза, Зрителни нарушения	Променени вкусови усещания, Тинитус		Закритоъгълна глаукома
Сърдечно съдова		Хипертония, Вазодилатация (главно горещи вълни /зачервяване), Палпитации	Постурална хипотония, Синкоп, Тахикардия		Хипотония, Удължаване на QT интервала, Камерно мъждене, Камерна тахикардия (включително torsade



					de pointes)
Дихателна		Прозяване			Белодробна еозинофилия
Храносмилателна	Гадене (20,0%)	Намален апетит (анорексия), Запек, Повръщане	Бруксизъм, Диария		Панкреатит
Кожа	Потене (включително нощни изпотявания) [12,2%]		Обрив, Алоpecia		Мултиформен еритем, Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, Сърбеж, Уртикария
Мускулно-скелетна					Рабдомиолиза
Урогенитална		Патологична еякулация /оргазъм (мъже), Аноргазмия, Еректилна дисфункция (импотентност), Нарушено уриниране (предимно нарушено пропускане на урина), Менструални нарушения, свързани с повишено кървене или повишено нередовно кървене (напр. менорагия, метрорагия), Полакиурия	Патологичен оргазъм (жени), Ретенция на урина		
Организмът като цяло		Астения (умора), Студени тръпки	Реакции на фото-чувствителност		Анафилаксия

*При сборни клинични проучвания честотата на главоболието е 30,3% с венлафаксин спрямо 31,3% с плацебо.

**Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение се съобщават по време на терапията с венлафаксин или рано след спиране на лечението (вж. точка 4.4).



Спирането на венлафаксин (особено, когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие и грипоподобен синдром. Обикновено тези събития са леки до умерени и са самоограничаващи се, но при някои пациенти те могат да са тежки и/или по-продължителни. Затова се препоръчва, когато лечението с венлафаксин не е необходимо повече, да се извърши спиране чрез постепенно понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрични пациенти

Като цяло профилът на нежеланите реакции на венлафаксин (при плацебо контролираните клинични проучвания) при деца и юноши (на възраст 6 до 17) е сходен с наблюдавания при възрастни. Както и при възрастни, се наблюдават понижен апетит, загуба на тегло, повишено кръвно налягане и повишен серумен холестерол (вж. точка 4.4).

При клиничните проучвания с деца се наблюдава нежеланата реакция суицидна идеация. Има също все повече съобщения за враждебност и, особено при голямо депресивно разстройство, за самонараняване.

По-специално при деца се наблюдават следните нежелани реакции: коремна болка, ажитираност, диспепсия, екхимоза, епистаксис и миалгия.

4.9 Предозиране

При постмаркетинговия опит предозирането с венлафаксин се съобщава главно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти. Най-често съобщаваните събития при предозиране включват тахикардия, количествени промени на съзнанието (вариращи от сомнолентност до кома), мидриаза, конвулсия и повръщане. Други съобщавани събития включват електрокардиографски промени (напр. удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса), вентрикуларна тахикардия, брадикардия, хипотония, вертиго и смърт.

Публикуваните ретроспективни проучвания съобщават, че предозирането на венлафаксин може да е свързано с повишен риск от фатален изход в сравнение с наблюдаваното при продукти на SSRI антидепресанти, но по-нисък от този за трицикличните антидепресанти. Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат повече рискови фактори за суицид, отколкото пациентите на SSRI. Не е ясно до каква степен находката за повишен риск от фатален изход може да бъде приписана на токсичността на венлафаксин при предозиране в сравнение с някои характеристики на пациентите, лекувани с венлафаксин. Прескрипциите за венлафаксин трябва се изписват в най-малкото количество от лекарствения продукт, отговарящо на доброто лечение на пациента, за да се понижи рискът от предозиране.

Препоръчвано лечение

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки, като трябва да се проследяват сърдечния ритъм и жизнените показатели. Ако има риск от аспирация, не се препоръчва



индуциране на повръщане. Стомашната промивка може да е показана, ако се извърши скоро след поглъщането или при симптоматични пациенти. Приложението на активен въглен може също да ограничи абсорбцията на активното вещество. Малко вероятно е форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията и обменното кръвопреливане да бъдат от полза. Не са известни никакви специфични антидоти за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти – АТС код: N06A X16

Счита се, че механизмът на антидепресантното действие на венлафаксин при хора е свързан с потенцирането на невротрансмитерна активност в централната нервна система. Предклиничните проучвания показват, че венлафаксин и главният му метаболит О-дезметилвенлафаксин (ОДВ) са инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина. Венлафаксин също инхибира слабо допаминовото захващане. Венлафаксин и неговият активен метаболит понижават β -адренергичните отговори както при остро (единична доза), така и при хронично приложение. Венлафаксин и ОДВ са много сходни по отношение на тяхното цялостно действие върху обратното захващане на невротрансмитери и свързването към рецептори.

Венлафаксин на практика няма никакъв афинитет *in vitro* към мускариновите, холинергичните, H_1 -хистаминергичните или α_1 -адренергичните рецептори от мозък на плъх. Фармакологичното действие върху тези рецептори може да е свързано с различни нежелани реакции, наблюдавани при други антидепресантни лекарствени продукти, като антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови нежелани реакции.

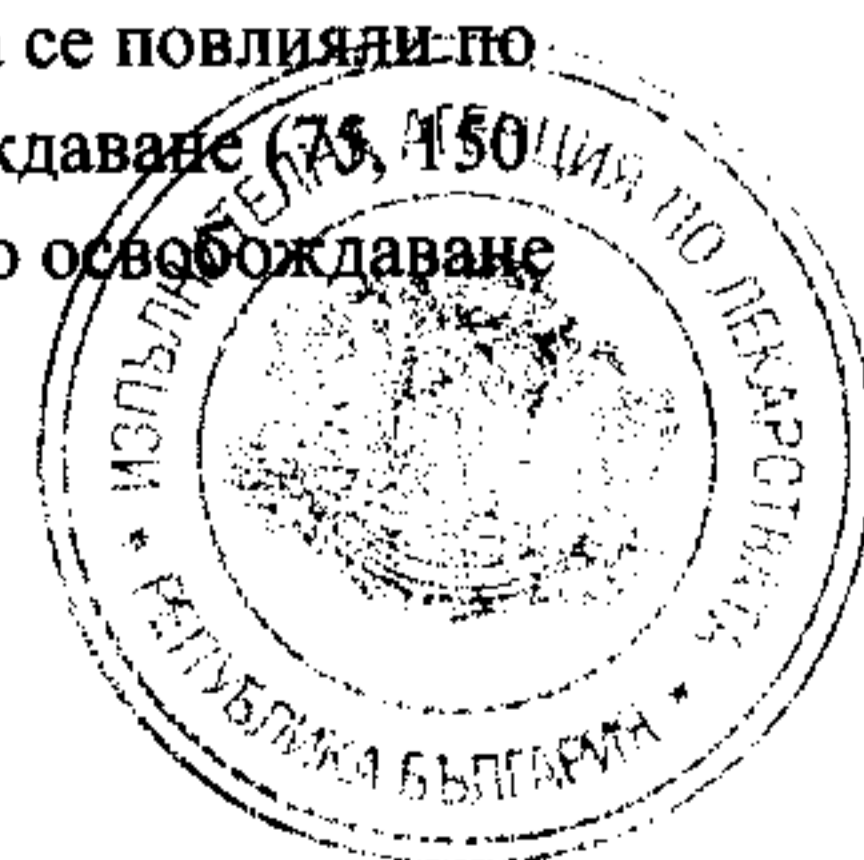
Венлафаксин не притежава инхибиторно действие върху моноаминооксидазата (MAO).

In vitro проучванията показват, че венлафаксин на практика не притежава никакъв афинитет към опиатни и бензодиазепинови рецептори.

Големи депресивни епизоди

Ефикасността на венлафаксин с незабавно освобождаване като лечение на големи депресивни епизоди е доказана при пет рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, краткосрочни проучвания с продължителност от 4 до 6 седмици за дози до 375 mg/ден. Ефикасността на венлафаксин с удължено освобождаване като лечение на големи депресивни епизоди е установена при две плацебо контролирани краткосрочни проучвания с продължителност от 8 и 12 седмици, които включват обхват на дозите от 75 до 225 mg/ден.

При едно по-дългосрочно проучване амбулаторните възрастни пациенти, които са се повлияли по време на едно 8-седмично открито проучване на венлафаксин с удължено освобождаване (75, 150 или 225 mg), са рандомизирани да продължат своята доза венлафаксин с удължено освобождаване



или на плацебо за максимум 26 седмици наблюдение за рецидив.

При едно второ по-дългосрочно проучване ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивиращи депресивни епизоди за 12-месечен период е установена при едно плацебо контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при възрастни амбулаторни пациенти с рецидивиращи големи депресивни епизоди, които са се повлияли от лечение с венлафаксин (100 до 200 mg/ден, по схема с прием два пъти на ден) на последния епизод на депресия.

Генерализирано тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за генерализирано тревожно разстройство (ГТР) е установена при две 8-седмични, плацебо контролирани проучвания с фиксирани дози (75 до 225 mg/ден), едно 6-месечно, плацебо контролирано проучване с фиксирани дози (75 до 225 mg/ден) и едно 6-месечно, плацебо контролирано проучване с промяна на дозите (37,5, 75 и 150 mg/ден) при възрастни амбулаторни пациенти. Въпреки че има също доказателства за предимството на дозата от 37,5 mg/ден пред плацебо, тя не е толкова постоянно ефективна както по-високите дози.

Социално тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за социално тревожно разстройство е установена при четири двойно-слепи, паралелно групови, 12 седмични, многоцентрови, плацебо контролирани проучвания с промяна на дозата и при едно двойно-сляпо, паралелногрупово, 6-месечно, плацебо контролирано, проучване с фиксирани/променливи дози при амбулаторни възрастни пациенти. Пациентите получават дози в границите от 75 до 225 mg/ден. Липсват доказателства за по-голяма ефективност при групата от 150 до 225 mg/ден в сравнение с групата на 75 mg/ден при 6-месечното проучване.

Паническо разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за паническо разстройство е установена при две двойно-слепи, 12-седмични, многоцентрови, плацебо контролирани проучвания при възрастни амбулаторни пациенти с паническо разстройство с или без агорафобия. Началната доза при проучванията с паническо разстройство е 37,5 mg/ден за 7 дни. След това пациентите получават фиксирани дози от 75 или 150 mg/ден при едно проучване и 75 или 225 mg/ден при другото проучване.

Ефикасността е установена също при едно дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано, паралелногрупово проучване на дългосрочните безопасност, ефикасност и превенция на рецидивите при възрастни амбулаторни пациенти, които са се повлияли от откритото лечение. Пациентите продължават да получават същата доза от венлафаксин с удължено освобождаване, която са приели в края на откритата фаза (75, 150 или 225 mg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Венлафаксин се метаболизира в голяма степен основно до активния метаболит О-дезметилвенлафаксин (ОДВ). Средният \pm СО плазмен полуживот на венлафаксин и ОДВ е



съответно 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа. Равновесните концентрации на венлафаксин и ОДВ се достигат в рамките на 3 дни от перорална терапия с многократно приложение. Венлафаксин и ОДВ показват линейна кинетика над дозовия обхват от 75 mg до 450 mg/ден.

Абсорбция

Поне 92% от венлафаксин се абсорбират след единична перорална доза от венлафаксин с незабавно освобождаване. Абсолютната бионаличност е 40% до 45% поради пресистемния метаболизъм. След приложение на венлафаксин с незабавно освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ОДВ настъпват за съответно 2 и 3 часа. След приложението на венлафаксин капсули с удължено освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ОДВ се достигат в рамките на съответно 5,5 часа и 9 часа. Когато се прилагат еднакви дневни дози от венлафаксин, било като таблетка с незабавно освобождаване или капсула с удължено освобождаване, капсулата с удължено освобождаване осигурява по-ниска скорост на абсорбция, но същата степен на абсорбция в сравнение с таблетката с незабавно освобождаване. Храната не повлиява бионаличността на венлафаксин и ОДВ.

Разпределение

Венлафаксин и ОДВ в терапевтични концентрации се свързват в минимална степен с човешките плазмени белтъци (съответно 27% и 30%). Обемът на разпределение на венлафаксин в равновесно състояние е $4,4 \pm 1,6$ L/kg след интравенозно приложение.

Метаболизъм

Венлафаксин претърпява значително метаболизиране в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* проучванията показват, че венлафаксин претърпява биотрансформация до неговия главен активен метаболит ОДВ от CYP2D6. *In vitro* и *in vivo* проучванията показват, че венлафаксин се метаболизира до второстепенен по-малко активен метаболит N-дезметилвенлафаксин от CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* проучванията показват, че венлафаксин е слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Елиминиране

Венлафаксин и неговите метаболити се екскретират основно през бъбреците. Приблизително 87% от дозата на венлафаксин се отделя с урината в рамките на 48 часа като непроменен венлафаксин (5%), неконюгиран ОДВ (29%), конюгиран ОДВ (26%) или други второстепенни неактивни метаболити (27%). Средният \pm CO плазмен клирънс в равновесно състояние за венлафаксин и ОДВ е съответно $1,3 \pm 0,6$ L/час/kg и $0,4 \pm 0,2$ L/час/kg.

Специални групи

Възраст и пол

Възрастта и полът на пациентите не повлияват значимо фармакокинетиката на венлафаксин и ОДВ.

CYP2D6 екстензивни/лоши метаболитатори



Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 лоши метаболитатори, отколкото при екстензивните метаболитатори. Тъй като общата експозиция (AUC) на венлафаксин и ОДВ е сходна при лоши и екстензивни метаболитатори, няма необходимост от различни дозови схеми за тези две групи.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с Child-Pugh клас А (леко чернодробно увреждане) и Child-Pugh клас В (умерено чернодробно увреждане) полуживотът на венлафаксин и ОДВ е удължен в сравнение с нормални лица. Пероралният клирънс както на венлафаксин, така и на ОДВ е намален. Открива се голяма степен на вариабилност между отделните индивиди. Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При диализни пациенти елиминационният полуживот на венлафаксин е удължен с около 180%, а клирънсът е понижен с около 57% в сравнение с нормални лица, докато елиминационният полуживот на ОДВ е удължен с около 142%, а клирънсът – понижен с около 56%. Необходими са корекции на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане и при пациенти, на които се налага хемодиализа (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията с венлафаксин при плъхове и мишки не показват данни за карциногенност. Венлафаксин не е мутагенен при широк набор от *in vitro* и *in vivo* изследвания.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни показват понижено тегло на новородените при плъхове, повишение на честотата на мъртвородени и повишена смъртност сред новородените през първите 5 дни от кърменето. Причината за тези смъртни случаи не е известна. Тези ефекти настъпват при 30 mg/kg/ден, което е 4 пъти повече от дневната доза при хора от 375 mg венлафаксин (на основа mg/kg). Дозата без ефект за тези находки е 1,3 пъти по-висока от дозата за хора. Потенциалният риск при хора не е известен.

Наблюдава се понижен фертилитет при едно проучване, при което както мъжки, така и женски плъхове са били експозирани на ОДВ. Тази експозиция е била приблизително 1 до 2 пъти по-висока от дозата на венлафаксин при хора от 375 mg/ден. Значението на тази находка при хора не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За капсули 37,5 mg:

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (съдържат захароза)

Етилцелулоза (E462)



Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Дибутил себакат

Олеинова киселина

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на капсулата:

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Оцветители:

Понсо 4R червено (E 124)

Хинолиново жълто (E104)

Титанов диоксид (E171).

За капсули 75 mg:

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (съдържат захароза)

Етил целулоза (E462)

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза (E464)

Талк(E553b)

Дибутил себакат

Олеинова киселина

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на капсулата:

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Оцветители:



Сънсет жълто FCF (E110)

Хинолиново жълто (E 104)

Титанов диоксид (E171).

За капсули 150 mg:

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (съдържат захароза)

Етилцелулоза (E462)

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Дибутил себакат

Олеинова киселина

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на капсулата:

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Оцветители:

Сънсет жълто FCF (E110)

Хинолиново жълто (E 104)

Патент синьо (E131)

Титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.



6.5 Данни за опаковката

20,28,30,50,98 и 100 капсули с удължено освобождаване, опаковани в блистери (ПВХ/алуминий)

50 и 100 капсули с удължено освобождаване в бутилки от полиетилен висока плътност с капачка на винт от полиетилен висока плътност и саше със силикагел (сушител).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,
D-61118 Bad Vilbel,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ТИФАКСИН SR 37,5 mg 20090049

ТИФАКСИН SR 75 mg 20090050

ТИФАКСИН SR 150 mg 20090051

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

Февруари 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2009

