

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080197
Разрешение №	03-06-2024
BG/MA/MP -	65637
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ланвексин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди.
Lanvexin 150 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа 169,740 mg венлафаксинов хидрохлорид, еквивалентни на 150 mg венлафаксин свободна база.

Помощни вещества с известно действие

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа макс. 185,38 mg захароза, 0,0183 mg сънсет жълто FCF (E110) и по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с удължено освобождаване, твърда.

Ланвексин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:
Бели до почти бели на цвят гранули в капсула с жълто капаче и прозрачно тяло.

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 със или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 преоценява 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 преоценява 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 преоценява 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.

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.



Педиатрична популация

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.

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.

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). Все пак, времето, необходимо за понижаване на дозата и степента на редуцирането ѝ, може да зависят от дозата, продължителността на лечението и конкретния пациент. При някои пациенти може да се наложи прекратяването на лечението да се извърши много постепенно, в продължение на месеци или за по-дълъг период от време. 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.

Начин на приложение

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, изброени в точка 6.1.



- 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

Предозиране

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не употребяват алкохол, предвид неговото въздействие върху ЦНС и вероятността от клинично влошаване на психичното състояние както и вероятността за нежелани взаимодействия с венлафаксин, включително ефекти на потискане на ЦНС (точка 4.5). Съобщава се за предозиране с венлафаксин предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с летален изход (точка 4.9).

В рецептите венлафаксин трябва да се изписва в най-малкото количество, което е съпоставимо с правилното лечение на пациента, за да се намали рискът от предозиране (вижте 4.9).

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.

Педиатрична популация

Ланвексин 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 агресията, 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 се появи серотонинов синдром или реакции, наподобяващи невролептичен малигнен синдром (НМС), които са потенциално животозастрашаващи, особено при съпътстваща употреба на други серотонинергични средства (включително триптани, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), селективни инхибитори на обратното захващане на норадреналина (SNRIs), трициклични антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), опиоиди (напр., бупренорфин, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин)), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонин (като МАО-инхибитори, метиленово синьо), със серотонинови прекурсори (като добавки с триптофан) или с антиспихотици или други допаминови антагонисти (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), нервни-мускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария). Серотониновият синдром в неговата най-тежка форма може да наподобява НМС, което включва хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност с възможна бърза флукутация или промени в жизнените показатели и менталния статус.

Ако едновременното лечение с венлафаксин и други средства, които могат да повлияят серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи е клинично обосновано, препоръчва се внимателно проследяване на пациента, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата.

Едновременната употреба на венлафаксин и серотонинови прекурсори (като добавки, съдържащи триптофан) не се препоръчва.

Тясноъгълна глаукома

Във връзка с употребата на венлафаксин може да настъпи мидриаза. Препоръчва се пациентите с повишено вътреочно налягане или пациентите с риск от остра тясноъгълна 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 случаи на удължаване на QTc интервала, Torsade de Pointes, камерна тахикардия и фатални сърдечни аритмии при използването на венлафаксин.



особено при предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc интервала/Torsade de Pointes. Преди предписване на венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия или удължаване на QT интервала, 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.

Хипонатриемия

При лечение с венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатриемия 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. Случаите на кървене, свързани с употреба на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина, варират от екхимози, хематоми, епистаксис и петехии до хеморагии от стомашно-чревния тракт и животозастрашаващи кръвоизливи. SSRI/SNRI могат да повишат риска от постпартална хеморагия (вижте точки 4.6 и 4.8).

Рискът от кръвоизливи 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.



Прекратяване на лечението

Добре известно е, че при антидепресантите се наблюдават ефекти при прекратяване на лечението и понякога тези ефекти могат да бъдат продължителни и тежки. При промени в режима на дозиране на венлафаксин, включително и при прекратяване на лечението, при пациентите са наблюдавани опити за самоубийство/мисли за самоубийство и агресия.

Следователно, пациентите трябва да се наблюдават с повишено внимание при редуциране на дозата или при прекратяване на лечението (вж. по-горе в т. 4.4. Суицидни опити/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние, и агресия).

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, главоболие, зрителни нарушения и хипертония. 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). При някои пациенти прекратяването на лечението може да отнеме месеци или повече.

Акатизия/психомоторно неспокойство

Употребата на венлафаксин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощавашо 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.

Диабет

При пациенти с диабет лечението със селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI) или венлафаксин може да наруши гликемичния контрол. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на инсулина и/или на оралното антидиабетично лекарство.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

Взаимодействия с лабораторни тестове за наркотици

При пациентите, приемащи венлафаксин, се съобщава за фалшиво-положителни резултати от имунологични скринингови тестове на урина за фенциклидин и амфетамин. Това се дължи на липсата на специфичност на скрининговите тестове. Фалшиво-положителни резултати от теста могат да се очакват в продължение на няколко дни след прекратяване на лечението с



венлафаксин. Потвърждаващи тестове, като например газова хроматография/масспектрометрия, ще отличат венлафаксин от фенциклидин и амфетамин.

Помощни вещества

Тъй като капсулите съдържат захароза, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа във всяка капсула по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий, т.е. практически не съдържа натрий.

Помощното вещество сънсет жълто FCF (E110), включено в обвивката на капсулите, може да предизвика алергични реакции.

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 потенциално животозастрашаващо състояние, особено при съпътстваща употреба на други средства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), опиоиди (напр., бупренорфин, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин)), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонин (като МАО-инхибитори, метиленово синьо), със серотонинови прекурсори (като добавки с триптофан) или с антиспихотици или други допаминови антагонисти (вж. точки 4.3 и 4.4).

При клинична необходимост съпътстващо лечение на венлафаксин със SSRI, SNRI или серотонинов рецепторен агонист (триптан), се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено по време на започване на лечението или на повишаване на дозата. 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

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не употребяват алкохол, предвид неговото въздействие върху ЦНС и вероятността от клинично влошаване на психичното състояние, както и вероятността за нежелани взаимодействия с венлафаксин, включително ефекти на потискане на ЦНС.

Лекарства, удължаващи QT интервала

Рискът от удължаване на QTc интервала и/или камерни аритмии (напр. Torsade de Pointes) се повишава при едновременна употреба на други лекарствени продукти, удължаващи на QTc интервала. Едновременното прилагане на такива лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Съответните класове включват:

- клас Ia и III антиаритмични лекарства (напр. хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин)
- някои макролиди (напр. еритромицин)
- някои антихистамини
- някои хинолонови антибиотици (напр. моксифлоксацин)

Горният списък не е изчерпателен и е необходимо да се избягват и други лекарствени продукти, за които е известно, че значимо удължават QT интервала.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоназол (инхибитор на CYP3A4)

Едно фармакокинетично проучване с кетоназол при CYP2D6 екстензивни (ЕМ) и лоши метаболизатори (ЛМ) показва, че приложението на кетоназол води до по-голяма AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно при лицата CYP2D6 ЛМ и ЕМ) и за О-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно при лицата CYP2D6 ЛМ и ЕМ). Съпътстващата употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоназол, 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

Лекарства, метаболизирани от цитохром P450 изоензими

In vivo проучвания показват, че венлафаксин е относително слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не инхибира CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин) и CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (диазепам) *in vivo*.

Литий

При съпътстваща употреба на венлафаксин с литий може да настъпи серотонинов синдром (вж. "Серотонинов синдром" по-горе в тази точка).

Диазепам

Венлафаксин няма никакви ефекти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит дезметилдиазепам. 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

Едновременно 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 едновременно 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.

Перорални контрацептиви

При постмаркетинговия опит има съобщения за нежелани бременности при пациентки, приемащи контрацептиви по време на лечение с венлафаксин. Няма ясно доказателство, че тези бременности са в резултат на лекарствено взаимодействие с венлафаксин. Не е провеждано проучване за взаимодействия с хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, 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.

Обсервационни данни са показали повишен риск (по-малък от два пъти) от постпартална хеморагия след прилагане на SSRI/SNRI в рамките на един месец преди раждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

Както и при други инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI/SNRI), могат да се появят симптоми на спирание при новородените, ако венлафаксин е използван до или малко преди раждането. Някои новородени, изложени на действието на Ланвексин в късната



бременност – 3 триместър, са развили усложнения, изискващи хранене със сонда, командно дишане и продължителна хоспитализация. Подобни усложнения могат да възникнат веднага след раждането.

Според епидемиологичните данни употребата на селективни инхибитори на ре-абсорбцията на серотонина по време на бременност, особено при късна бременност, може да доведе до повишен риск от персистираща белодробна хипертония при новороденото /ПБХН/. Въпреки че при проведените проучвания не е установена връзка между лечението с PPHN спрямо SNRI не може да се изключи потенциалния риск от прилагане на Ланвексин, имайки пред вид механизма на действие (потискане реабсорбцията на серотонин).

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. Има съобщения от постмаркетинговия период за кърмачета, при които се наблюдава плач, раздразнителност и абнормен режим на сън. След спиране на кърменето се съобщава и за симптоми, свързани със спирането на лекарството венлафаксин. 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 Ланвексин, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с Ланвексин.

Фертилитет

При проучване, при което мъжки и женски плъхове са били третирани с О-дезметилвенлафаксин, е наблюдаван понижен фертилитет. Клиничното значение на тази находка при хора не е известно (вж. точка 5.3).

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

Резюме на профила за безопасност

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

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота, в низходящ ред на медицинската значимост, в рамките на определена 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 $< 1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>					
			Агранулоцитоза*, апластична анемия*, панцитопения*, неутропения*	Тромбоцитопения*	
<i>Нарушения на имунната система</i>					
			Анафилактична реакция*		
<i>Нарушения на ендокринната система</i>					
			Синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон*	Повишена концентрация на пролактин в кръвта*	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>					
	Понижен апетит		Хипонатриемия*		
<i>Психични нарушения</i>					
Безсъние	Състояние на обърканост*, деперсонализация*, патологични сънища, нервност, понижено либидо, ажитираност*, аноргазмия	Мания, хипомания, халюцинации, дереализация, абнормен оргазъм, апатия, бруксизъм*, апатия	Делир*		Суицидна идеация и суицидно поведение ^a , агресия ^b
<i>Нарушения на нервната система</i>					
Главоболлие* ^c , замаяност, седация	Акатизия*, тремор, парестезии, дисгеузия	Синкоп, миоклонус, нарушено равновесие*, абнормна координация*, дискинезии*	Невролептичен малигнен синдром (НМС)*, серотонинов синдром*, конвулсии, дистония*	Тардивна дискинезия*	
<i>Нарушения на очите</i>					
	Зрителни нарушения, нарушена акомодация, включително замъглено виждане, мидриаза		Закритоъгълна глаукома*		



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>					
	Тинитус*				Вертиго
<i>Сърдечни нарушения</i>					
	Тахикардия, палпитации*		Torsade de Pointes*, камерна тахикардия*, камерно мъждене, удължаване на QT интервала в електрокардиограмата*		Стрес кардиомиопатия (кардиомиопатия на Такоцубо)*
<i>Съдови нарушения</i>					
	Хипертония, горещи вълни	Ортостатична хипотония, хипотония*			
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>					
	Диспнея*, прозяване		Интерстициал на белодробна болест*, белодробна еозинофилия*		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>					
Гадене, сухота в устата, констипация	Диария*, повръщане	Стомашно-чревно кървене*	Панкреатит*		
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>					
		Абнормни резултати от чернодробните функционални изследвания*	Хепатит*		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					
Хиперхидроза* (включително нощни изпотявания) *	Обрив, сърбеж*	Уртикария*, алоpecia*, екхимоза, ангиоедем*, реакция на фоточувствителност	Синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*		
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					
	Хипертонус		Рабдомиолиза*		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>					
	Дизурия (колебливост на струята),	Инконтиненция на урина*			



Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	ретенция на урина, полакиурия*				
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
	Менорагия*, метрорагия*, еректилна дисфункция, нарушена еякулация				Постпартална хеморагия ^d
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
	Умора, астения, втрисане*			Кървоизлив в лигавиците*	
Изследвания					
	Намаляване на теглото, увеличаване на теглото, повишени нива на холестерол в кръвта			Удължено време на кървене*	

* Нежелани лекарствени реакции, регистрирани в постмаркетингови проучвания

^a 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).

^b Вижте точка 4.4

^c При обобщени клинични проучвания главоболието с венлафаксин и плацебо е с подобна честота

^d Това събитие е съобщено за терапевтичния клас SSRI/SNRI (вижте точки 4.6 и 4.8).

Прекратяване на лечението

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, световъртеж, главоболие, грипоподобен синдром, зрителни нарушения и хипертония. 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. Все пак, при някои пациенти са възникнали силна агресия и суицидна идеация при редуциране на дозата или при прекратяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

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 наблюдаваните 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.

Съобщаване на подозирани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При постмаркетинговия опит предозирането с венлафаксин се съобщава главно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с летален изход. 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, хипогликемия, вертиго и смърт. Тежки симптоми на отравяне могат да възникнат при възрастни след прием на приблизително 3 грама венлафаксин.

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 фактори за суициден риск, 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.

Лечение

Тежкото отравяне може да изисква комплексно спешно лечение и наблюдение. Следователно, в случай на съмнение за предозиране, включващо венлафаксин, се препоръчва незабавно да се свържете с националния център по токсикология, клиника по токсикология или специалист по токсикология.

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: N06AX16

Механизъм на действие

Счита се, че механизмът на антидепресантното действие на венлафаксин при хората е свързан с потенцирането на невротрансмитерна активност в централната нервна система. Предклиничните проучвания показват, че венлафаксин и главният му метаболит дезметилвенлафаксин (ОДВ) са инхибитори на обратното захващане на серотонина и



норадrenalина. Венлафаксин също инхибира слабо допаминово 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.

Фармакодинамични ефекти

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 (МАО).

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

Клинична ефикасност и безопасност

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, паралелно-групово, 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, паралелно групово 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).

Сърдечна електрофизиология

В специализирано обстойно проучване относно QTc-интервала при здрави индивиди, венлафаксин не удължава QT-интервала в клинично значима степен при супратерапевтична доза от 450 mg/ден (дадена като 225 mg два пъти дневно). Съобщават се, обаче, постмаркетингови случаи на удължаване на QTc-интервала/TdP и камерна аритмия, особено при предозиране или при пациенти, които имат други рискови фактори за удължаване на QTc/TdP (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетични свойства

Венлафаксин се метаболизира в голяма степен основно до активния метаболит О-дезметил-венлафаксин (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.

Биотрансформация

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-дезметил-венлафаксин 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 $\pm$ СО 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 популации

Възраст и пол

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

CYP2D6 екстензивни/лоши метаболизатори

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

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).

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 канцерогенност. 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 имали експозиция 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

Съдържание на капсулата:

захарни сфери (съдържа захароза)
етилцелулоза (E462)
хидроксипропилцелулоза
хипромелоза (E464)



талк (E553b)
дибутилсебакат
олеинова киселина
безводен колоиден силициев диоксид

Обвивка на капсулата:

желатин
натриев лаурилсулфат
Оцветители:
сънсет жълто FCF (E110)
хинолиново жълто (E104)
патент синьо V (E 131)
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 и 100 капсули, опаковани в блистери (PVC/алуминий).
50 и 100 капсули в HDPE бутилка с HDPE капачка на винт 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 ЗАУПОТРЕБА

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗАУПОТРЕБА

20080194

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

Дата на първо разрешаване: 06.10.2008 г.
Дата на последно подновяване: 04.01.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

