

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАДЪЛЪЖИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение I
Към Рег. № 20220203/04/05
Разрешение № 68079-81, 10-03-2025
BG-MA/MP

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лароксин XR 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Laroxin XR 37.5 mg hard prolonged-release capsules

Лароксин XR 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Laroxin XR 75 mg hard prolonged-release capsules

Лароксин XR 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Laroxin XR 150 mg hard prolonged-release capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Laroxin XR 37,5 mg

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа венлафаксинов хидрохлорид, еквивалентен на 37,5 mg венлафаксин (venlafaxine).

Laroxin XR 75 mg

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа венлафаксинов хидрохлорид, еквивалентен на 75 mg венлафаксин (venlafaxine).

Laroxin XR 150 mg

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа венлафаксинов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg венлафаксин (venlafaxine).

Помощни вещества с известно действие:

Laroxin XR 37,5 mg

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 34,9 mg захароза.

Laroxin XR 75 mg

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 69,9 mg захароза.

Laroxin XR 150 mg

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 139,7 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване

Лароксин XR 37,5 mg

Капсули от твърд желатин, с непрозрачно сиво капаче и непрозрачно розово тяло, напълнени с бели до бежови микрогранули. Капсулите са отпечатани с черно мастило с "VNL" върху капачето и числото „37,5“ върху тялото. Капсулата е с приблизителни размери 16 mm x 6 mm.

Лароксин XR 75 mg

Капсули от твърд желатин, с непрозрачно розово капаче и непрозрачно розово тяло, напълнени с бели до бежови микрогранули. Капсулите са отпечатани с черно мастило с "VNL" върху капачето и числото „75“ върху тялото. Капсулата е с приблизителни размери 20 mm x 7 mm.



Лароксин XR 150 mg

Капсули от твърд желатин, с непрозрачно кафяво капаче и непрозрачно кафяво тяло, напълнени с бели до бежови микрогранули. Капсулите са отпечатани с черно мастило с "VNL" върху капачето и числото „150“ върху тялото. Капсулата е с приблизителни размери 24 mm x 8 mm.

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

Препоръчваната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, прилагана веднъж дневно. Пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, могат да се повлияят благоприятно от доза, повишена до максимум 375 mg/ден. Повишаването на дозата може да се извършва на интервали от 2 седмици или повече. При клинична необходимост поради влошаване на тежестта на симптомите повишаването на дозата може да се извършва на по-чести интервали, но не по-кратки от 4 дни.

Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции повишаването на дозата трябва да се извършва единствено след клинична оценка (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 се преоценява редовно за всеки отделен случай.

Продължителното лечение може също да е подходящо за превенция на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи препоръчителната доза за превенция на рецидива на ГДЕ е същата, като използваната по време на настоящия епизод.

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

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчителната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, прилагана веднъж дневно. Пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, могат да се повлияят благоприятно от повишаване на дозата до максимум 225 mg/ден. Повишаването на дозата може да се извършва през интервали от 2 или повече седмици.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции, повишаването на дозата трябва да се извършва единствено след клинична оценка (вж. точка 4.4).



извършва 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

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

Въпреки това при отделни пациенти, които не отговарят на началните 75 mg/ден, дозата може да се повиши до максимум 225 mg/ден. Повишаването на дозата може да се извършва на интервали от 2 седмици или повече. Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции повишаването на дозата трябва да се извършва само след клинична оценка (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 в продължение на 7 дни, след което дозата трябва да се повиши до 75 mg/ден. Пациентите, които не отговарят на дозата от 75 mg/ден, могат да се повлияят благоприятно от повишаване на дозата до максимум 225 mg/ден. Повишаването на дозата може да се извършва на интервали от 2 седмици или повече.

Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции повишаването на дозата трябва да се извършва 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.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на венлафаксин

Внезапното прекратяване на лечението трябва да се избягва. Когато се преустановява лечението с венлафаксин, дозата трябва да се понижава постепенно за период от поне една до две седмици, за да се редуцира рискът от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Все пак времето, необходимо за понижаване на дозата, може да зависи от дозата, продължителността на терапията и пациента индивидуално. 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 след понижаване на дозата или при прекратяване на лечението възникнат симптоми на непоносимост трябва да се възобнови предписаната преди това доза, след което лекарят може да продължи да понижава дозата, но по-последователно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не са необходими специални корекции на дозата на венлафаксин въз основа само на възрастта на пациента. Въпреки това се изисква повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст (напр. поради възможно бъбречно увреждане, възможните променливи чувствителността и афинитета към невротрансмитери, настъпващи със стареенето).



трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато се налага повишаване на дозата.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане по правило дозата трябва да се понижи с 50 %. Въпреки това, поради интериндивидуалната вариабилност на клирънса е възможно индивидуализиране на дозировката.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане данните са ограничени. Препоръчва се повишено внимание и понижаване на дозата с над 50 %. Трябва да се прецени потенциалната полза спрямо риска от лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

За пациенти със скорост на гломерулна филтрация (СГФ) между 30-70 ml/min се препоръчва повишено внимание, въпреки че не е необходима промяна в дозировката. За пациенти, при които се налага хемодиализа, и при пациентите с тежко бъбречно увреждане (СГФ < 30 ml/min), дозата трябва да се понижи с 50 %. Поради интериндивидуалната вариабилност в клирънса при тези пациенти е възможно индивидуализиране на дозировката.

Педиатрична популация

Венлафаксин не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

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

Ефикасността и безопасността на венлафаксин за други показания при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се капсулите венлафаксин 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 отварят, размачкват, дъвчат или разтварят.

Пациентите, лекувани с венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване, могат да преминат на лечение с венлафаксин капсули с удължено освобождаване, като се използва най-близката еквивалентна дневна доза. 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. Възможно е да се наложат индивидуални корекции в дозировката.

Венлафаксин капсули с удължено освобождаване съдържа микросфери, които освобождават бавно активната съставка 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 поява на серотонинов синдром със симптоми като възбуда, тремор и хипертермия. Лечение с венлафаксин не трябва да се започва поне 14 дни след преустановяване на лечението с необратим МАОИ.

Употребата на венлафаксин трябва да се прекрати поне 7 дни преди началото на терапия 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 случай с летален изход (точка 4.9).

В рецептите венлафаксин трябва 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 или повече седмици 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.

Други психични 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. Следователно, същите предпазни мерки, които се съблюдават при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство, трябва да се съблюдават и когато се лекуват пациенти с други психични разстройства.

Известно е, че при пациентите с анамнеза за суицидни събития или при които се наблюдава значителна степен на суицидна идеация преди започване на лечението рискът за суицидни мисли или суицидни опити е по-висок и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението. Метаанализ на плацебо контролираните клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични 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 техните болногледачи) трябва да бъдат предупреждени, че е необходимо да проследяват за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и незабавно да потърсят медицински съвет, ако са налични тези симптоми.

Серотонинов синдром

Както и при други серотонинергични средства, така и при лечение с венлафаксин може да се наблюдава серотонинов синдром, който е потенциално животозастрашаващо състояние.



особено при съпътстваща употреба на други вещества, които засягат 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), лекарствени продукти, които засягат метаболизма на серотонин (МАО-инхибитори, като метиленово синьо), прекурсори на серотонина (като триптофанови добавки) или антипсихотици или други допаминови антагонисти (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на вегетативната нервна система (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария). Серотониновият синдром в най-тежката си форма може да наподобява невролептичен малигнен синдром (НМС), който включва хипертермия, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност с възможни бързи колебания на жизнените показатели и промени в психичния статус.

При клинично оправдано едновременно лечение с венлафаксин и други средства, които могат да окажат влияние върху серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата.

Едновременната употреба на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като добавки с триптофан) не се препоръчва.

Тесногълна глаукома

Възможно е да се наблюдава мидриаза, свързана с употребата на венлафаксин. Препоръчва се пациентите с повишено вътреочно налягане или пациентите с риск от остра тесногълна глаукома (закритогълна глаукома) да се проследяват внимателно.

Артериално налягане

При употреба на венлафаксин често се съобщава за дозозависимо повишаване на артериалното налягане. В някои случаи при постмаркетинговия опит се съобщава за много силно повишено кръвно налягане, изискващо незабавно лечение. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно скринирани за високо артериално налягане и съществуващата хипертония трябва да се овладее преди началото на лечението. Кръвното налягане трябва да се проследява периодично след началото на лечението и след повишаване на дозите. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациентите, чието основно заболяване може да се компрометира от повишеното кръвно налягане, напр. онези с нарушена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Възможно е да се наблюдава повишена сърдечна честота, особено при прилагане на 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 скорошен миокарден инфаркт или нестабилно сърдечно заболяване, поради което той трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

От постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на удължен QT интервал, то



(TdP), камерна тахикардия и фатални сърдечни аритмии, свързани с използването на венлафаксин, особено при предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT интервала/TdP. Преди да се предпише венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия или удължаване на QT интервала трябва да се прецени съотношението полза/риск (вж. точка 5.1).

Гърчове

При терапия с венлафаксин могат да настъпят гърчове. Венлафаксин, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове и засегнатите пациенти трябва да се проследяват внимателно. Лечението трябва да се спре при всеки пациент, който получи гърчове.

Хипонатриемия

При лечение с венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатриемия и/или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ). Това се съобщава най-често при пациенти с хиповолемия или при дехидратирани пациенти. При пациенти в старческа възраст, пациенти, приемащи диуретици, и пациенти с хиповолемия по други причини рискът по отношение на това събитие може да бъде по-висок.

Патологично кървене

Лекарствени продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да отслабят действието на тромбоцитите. Събитията на кървене, свързани с употребата на SSRI и SNRI са от екхимози, хематоми, епистаксис и петехии до стомашно-чревни и животозастрашаващи кръвоизливи; SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8). При пациенти, приемащи венлафаксин рискът от кървене може да бъде повишен. Венлафаксин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, предразположени към кървене, включително пациенти на антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация.

Серумен холестерол

В плацебо контролирани клинични проучвания след лечение с венлафаксин в продължение на поне 3 месеца е наблюдавано клинично значимо повишаване на серумния холестерол при 5,3 % от лекуваните с венлафаксин пациенти и при 0,0 % от получаващите с плацебо пациенти. При провеждане на продължително лечение трябва да се определят стойностите на серумния холестерол.

Съвместно приложение със средства за понижаване на телесното тегло

Безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация със средства за понижаване на теглото, включително фентермин не са установени. 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 лекарствени продукти.

Мания/хипомания

При малка част от пациентите с промени в настроението, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи мания/хипомания. Венлафаксин трябва да се използва внимателно при пациентите с анамнеза или фамилна анамнеза за биполарно разстройство.



Агресия

При някои пациенти, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи агресия, което се наблюдава в началото на лечението, при промяна на дозата и прекратяване на лечението. Венлафаксин трябва да се използва с внимание при пациенти 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 промяна в дозировъчната схема на венлафаксин, включително и при прекратяване на лечението, при пациентите са наблюдавани самоубийство/мисли за самоубийство и агресия. Следователно, пациентите трябва да се наблюдават с повишено внимание при понижаване на дозата или при прекратяване на лечението (вж. по-горе в точка 4.4 - Самоубийство/мисли за самоубийство или клинично влошаване и агресия). Симптомите на отнемане, когато се прекратява лечението са чести, особено ако прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8). В клинични проучвания нежеланите събития, които се наблюдават при преустановяване на лечението (при постепенно спиране и след постепенно спиране) засягат приблизително 31 % от пациентите, лекувани с венлафаксин и 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), безпокойство или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, зрителни увреждания и хипертония. Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, но при някои пациенти могат да бъдат тежки по интензитет. Те обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни от прекратяване на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациентите, които са пропуснали доза по невнимание. По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Ето защо се препоръчва дозата на венлафаксин да се понижава постепенно при прекратяване на лечението за период от няколко седмици или месеци според нуждите на пациента (вж. точка 4.2). При някои пациенти прекратяването на лечението може да отнеме месеци или повече.

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на венлафаксин се свързва с поява на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо безпокойство и необходимост от често движение, съпроводена от неспособност да се стои спокойно в седнало или изправено положение и най-често се наблюдава през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получат тези симптоми, повишаването на дозата може да е пагубно.

Сухота в устата

За сухота в устата се съобщава при 10 % от пациентите, лекувани с венлафаксин, което може да повиши риска от кариес. Пациентите трябва да бъдат посъветвани колко важно е да спазват хигиена на устната кухина.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението с инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) или венлафаксин може да повлияе гликемичния контрол. Възможно е да се наложи да бъдат коригирани дозите на инсулина и/или пероралните антидиабетни средства.



Сексуална дисфункция

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 SNRI.

Взаимодействия лекарство-лабораторни тестове

При пациенти, приемащи венлафаксин се съобщава за фалшиво положителните имунологични скрининг изследвания на урината, за определяне на фенциклидин (PCP) и амфетамин, което се дължи на липсата на специфичност на скрининговите тестове. Фалшиво положителни резултати могат да се очакват няколко дни след прекратяване на терапията с венлафаксин. Венлафаксин може да се различи от PCP и амфетамин чрез потвърждаващи тестове, като например течна хроматография/мас-спектрометрия.

Помощни вещества:

Захароза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Педиатрична популация

Лароксин XR не трябва да се използва за 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.

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 преустанови поне 7 дни преди започване на лечение с необратими неселективни МАОИ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обратим селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

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



При пациентите, при които наскоро е прекратено лечението с МАОИ и е започнато лечение с венлафаксин, или при които наскоро е преустановена терапия с венлафаксин, за да се започне лечение с МАОИ се съобщава за поява на тежки нежелани лекарствени реакции. Тези реакции са: 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 - потенциално животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други средства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRIs, SNRIs, трициклически антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), опиоиди (напр. бупренорфин, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), лекарствени средства, които засягат метаболизма на серотонин (напр. МАОИ като метиленово синьо), прекурсори на серотонина (като триптофанови добавки) или антипсихотици или други допаминови антагонисти (вж. точки 4.3 и 4.4).

При клинична необходимост от съпътстващо лечение на венлафаксин със SSRI, SNRI или серотонинов рецепторен агонист (триптан), се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено в началото на терапията или при 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

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.

Лекарствени продукти, които удължават QT-интервала

Рискът от удължаване на QTc интервала и/или от камерни аритмии (напр. TdP) се повишава при едновременно приложение на други лекарствени продукти, които удължават QTc интервала. Едновременното приложение на тези лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Съответните класове са:

- клас IA и III антиаритмици (например хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин)
- някои макролиди (например еритромицин)
- някои антихистамини
- някои хинолонови антибактериални средства (напр. моксифлоксацин)

Списъкът по-горе не е изчерпателен и употребата на други лекарствени продукти, за които е известно, че значително удължават QT интервала трябва да се избягва.



Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Едно фармакокинетично проучване с кетоконазол при CYP2D6 екстензивни (ЕМ) и лоши метаболизатори (ЛМ) показва, че приложението на кетоконазол 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) след прием на кетоконазол. Съпътстващата употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да повиши концентрациите на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин, поради което се препоръчва внимание, 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 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

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. Изисква се повишено внимание при едновременното приложение на венлафаксин и метопролол.



Индинавир

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.

Лекарства, които се метаболизират чрез изоензими на цитохром P450

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

Перорални контрацептиви

През постмаркетинговия опит се съобщава за поява на нежелана бременност при лица, приемащи перорални контрацептиви по време на лечение с венлафаксин. Няма точни доказателства, 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 върху 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.

Могат да се появят симптоми на отнемане при новородените, ако венлафаксин е използван до или непосредствено 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 раждането.

Епидемиологичните данни сочат, че използването на SSRIs по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото (ППХН). Въпреки, че не са провеждани изследвания за установяване на връзката между ППХН и лечението с SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен за венлафаксин, като се има предвид подобния механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонина).

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 заспиване. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или са симптоми на експозиция. В повечето случаи тези усложнения се наблюдават веднага или до 24 часа след раждането.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит О-дезметилвенлафаксин се екскретират в кърмата.

Има постмаркетингови съобщения за кърмачета, които плачат, изпитват раздразнителност и абнормни модели на заспиване. Също така е докладвано, че симптомите, свързани с



лекарството венлафаксин отзвучават при прекратяване на кърменето. Риск за кърмачето не може да се изключи. Ето защо трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати терапията с венлафаксин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Лароксин XR за жената.

Фертилитет

В проучване, в което плъхове както от мъжки така и от женски пол са изложени на О-дезметилвенлафаксин се наблюдава редуциран фертилитет. Значението на тези данни при хора е неизвестно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лароксин XR може да наруши преценката, мисленето и двигателните способности. Ето защо 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

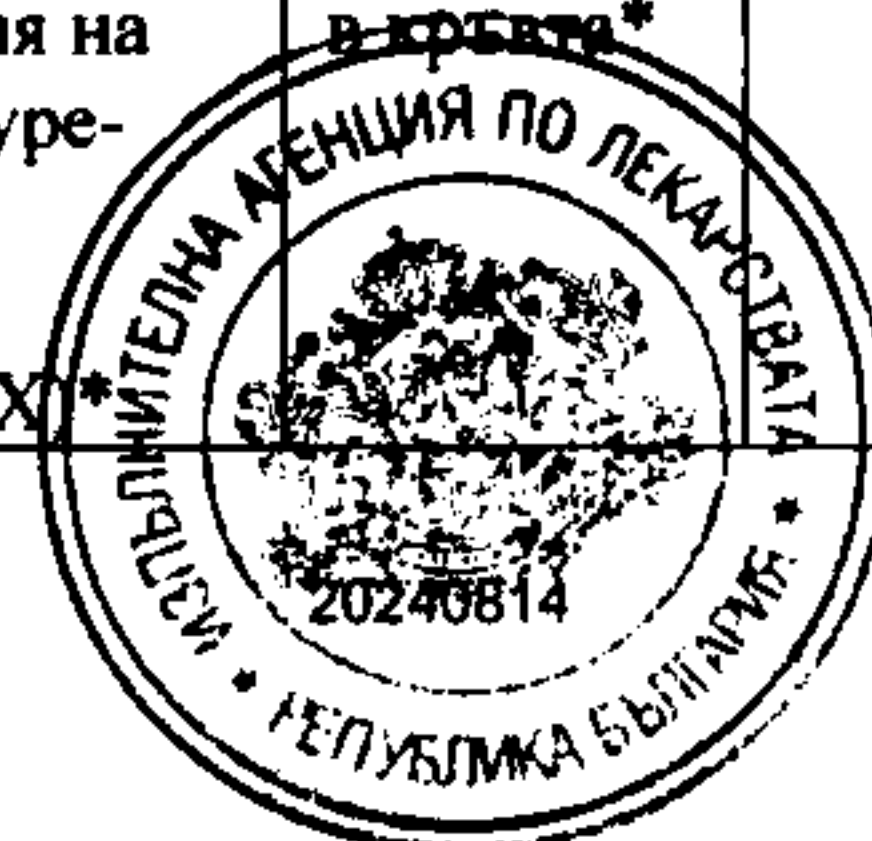
Нежеланите реакции, които са съобщавани като много чести ($>1/10$) при клиничните проучвания са гадене, сухота в устата, главоболие и повишено изпотяване (включително нощни изпотявания).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас, категория по честота и в низходящ ред по отношение на сериозност от медицинска гледна точка във всяка категория по 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).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза*, Апластична анемия* Панцитопения* Неутропения*	Тромбоцитопения*	
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция*		
Нарушения на ендокринната система				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (CHCAH)*	Увеличен пролактин в кръвта*	



Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит		Хипонатриемия*		
Психични нарушения	Инсомния	Състояние на обърканост*, Деперсонализация*, Патологични сънища, Нервност, Намалено либидо, Възбуда*, Аноргазмия	Мания, Хипомания, Халюцинации, Дерезализация, Патологичен оргазъм, Бруксизъм*, Апатия	Делириум*		Суицидна идеация и суицидно поведение ^a , Агресия ^b
Нарушения на нервната система	Главоболне* ^c , Замаяност, Седация	Акатизия*, Тремор, Парестезия, Дисгеузия	Синкоп, Миоклонус, Нарушено равновесие, Нарушена координация*, Дискинезия*	Невролептичен малигнен синдром (NMS)*, Серотонинов синдром*, Конвулсии, Дистония*	Тардивна дискинезия*	
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, Нарушена акомодация, вкл. замъглено зрение, Мидриаза		Закритоъгълна глаукома*		
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус*				Вертиго
Сърдечни нарушения		Тахикардия, Палпитации*		Torsade de pointes*, Камерна тахикардия*, Камерна фибриляция, Удължен QT-интервал на ЕКГ*		стрес-кардиомиопатия (кардиомиопатия на Такоцубо)*
Съдови нарушения		Хипертония, Горещи вълни	Ортостатична хипотония, Хипотония*			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея*, Проявяване		Интерстициална белодробна болест*, Белодробна еозинофилия*		



Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Сухота в устата, Констипация	Диария*, Повръщане	Гастро-интестинално кървене*	Панкреатит*		
Хепато-билиарни нарушения			Отклонени стойности на чернодробните функционални изследвания*	Хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза* (включително нощни изпотявания) *	Обрив, Сърбеж*	Уртикария*, Алоpecia*, Екхимоza Ангиоедем*, Реакции на фоточувствителност	Синдром на Стивънс-Джонсън*, Токсична епидермална некролиза*, Еритема мултиформе*		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Хипертонус		Рабдомиолиза *		
Нарушения на бъбреците, пикочните пътища		Затруднено уриниране, Ретенция на урина, Полакиурия*	Инконтиненция на урината*			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия*, Метрорагия*, Еректилна дисфункция ^b , Нарушена еякулация ^b ,				Послеродово кървотечение ^d
Общи Нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, Астения, Втрисане*			Кървене от лигавиците*	
Изследвания		Намалено тегло, Увеличено тегло, Повишени стойности на холестерол в кръвта			Удължено време на кървене*	

* НЛР, идентифицирани от постмаркетинговия период

^a Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение се съобщават по време на терапията с венлафаксин или непосредствено след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

^b Вижте точка 4.4.

^c В сборни клинични проучвания честотата на главоболието, предизвикано от венлафаксин е по-висока от тази, предизвикана от плацебо.

^d Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).



Прекратяване на лечението

Прекратяването на лечението с 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), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, вертиго, 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 продължителни. Затова се препоръчва, когато лечение с венлафаксин повече не е необходимо, прекратяване на лечението да се извърши чрез постепенно понижаване на дозата. Все пак при някои пациенти са възникнали силна агресия и суицидна идеация, когато дозата е била понижена или по време на прекратяване (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 години) 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).

В 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 лекарствени реакции: болка в областта на корема, възбуда, диспепсия, екхимоза, епистаксис и миалгия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При постмаркетинговия опит, предозиране 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 са: тахикардия, променено ниво на съзнанието (вариращо от сомнолентност до кома), мидриаза, конвулсия и повръщане. Други съобщавани събития са: електрокардиографски промени (напр. удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса) (вж. точка 5.1), камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, хипогликемия, вертиго и смърт. Тежки симптоми на отравяне могат да възникнат при възрастни след прием на приблизително 3 грама венлафаксин.

В публикуваните ретроспективни проучвания се съобщава, че предозирането на венлафаксин може да е свързано с повишен риск от фатален изход в сравнение с наблюдаваното при SSRI антидепресанти, но рискът е по-нисък от този при трицикличните антидепресанти. Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат повече рискови фактори за суициди, отколкото пациентите на SSRI. Не е ясно до каква степен на 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.

Препоръчвано 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 или с токсиколог.

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки, като трябва да се проследяват сърдечният ритъм и жизнените показатели. При риск от аспирация, не се препоръчва предизвикване на повръщане. Стомашната промивка може да е показана, ако се извърши скоро след поглъщането или при пациенти със симптоми. 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 специфични антидоти на венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нервна система; психоаналептици; антидепресанти; Други антидепресанти – АТС код: N06A X16

Механизъм на действие

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 серотонин и норадреналин. Венлафаксин също инхибира слабо допаминовото захващане. Венлафаксин и неговият активен метаболит понижават бета-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, H1-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.

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 доказана при пет рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, краткосрочни проучвания с продължителност от 4 до 6 седмици за дози до 375 mg/ден.



епизоди е установена при две плацебо контролирани краткосрочни проучвания с продължителност от 8 и 12 седмици, които включват дозов диапазон от 75 до 225 mg/ден.

При едно по-продължително проучване възрастни пациенти на амбулаторно лечение, 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 със своята доза венлафаксин с удължено освобождаване или с плацебо за максимум 26 седмици наблюдение за рецидив.

При едно второ по-продължително проучване ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивиращи депресивни епизоди за 12-месечен период е установена в плацебо контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при възрастни пациенти на амбулаторно лечение 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) по време на последния епизод на депресия.

Генерализирано тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) е установена в 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 пациенти на амбулаторно лечение.

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 в четири двойно-слепи, с паралелни групи, 12-седмични, многоцентрови, плацебо контролирани проучвания с промяна на дозата и в едно двойно-сляпо, с паралелни групи, 6-месечно, плацебо контролирано, проучване с фиксирани/променливи дози при възрастни пациенти на амбулаторно лечение. Пациентите приемат дози в границите на 75 до 225 mg/ден.

Липсват доказателства за по-висока ефективност при групата от 150 до 225 mg/ден в сравнение с групата, приемала по 75 mg/ден при 6-месечното проучване.

Паническо разстройство

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

Ефикасността е установена също в едно продължително, двойно-сляпо, плацебо контролирано, с паралелни групи проучване на дългосрочните безопасност, ефикасност и превенция на рецидивите при възрастни пациенти на амбулаторно лечение, 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 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-дезметилвенлафаксин (ОДВ). Средният $\pm$ СО плазмен полуживот на венлафаксин и ОДВ са съответно 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа. Равновесните концентрации на венлафаксин и ОДВ се достигат в рамките на 3 дни при перорална терапия с многократно приложение. Венлафаксин и ОДВ показват линейна кинетика над дозовия диапазон 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 максималните плазмени концентрации на венлафаксин и ОДВ се постигат съответно за 2 и 3 часа. След приложението на венлафаксин капсули с удължено освобождаване максималните 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 протеини (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-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 $\pm$ 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 пациенти на диализа 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, при които е необходима 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 експонирани 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 капсула:

Захарни сфери (захароза+царевично нишесте)

Хипромелоза

Етилцелулоза

Талк

Капсулна обвивка:

37,5 mg капсули с удължено освобождаване



Черен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Червен Железен оксид (E172)

75 mg капсули с удължено освобождаване
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

150 mg капсули с удължено освобождаване
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило:
Шеллак
Пропиленгликол (E1520)
Концентриран разтвор на амоняк
Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Alu/PVC/PVDC блистери
3 години

HDPE бутилки
15 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/PVC/PVDC блистери
Видове опаковки: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 твърди капсули с удължено освобождаване

Al/PVC/PVDC перфорирани блистери с единична доза
Видове опаковки: 100 x 1 твърда капсула с удължено освобождаване

HDPE бутилки с PP капачка на винт
37,5 mg капсули с удължено освобождаване
Видове опаковки: 150 твърди капсули с удължено освобождаване

75 mg капсули с удължено освобождаване
150 mg капсули с удължено освобождаване



Видове опаковки: 30, 150 твърди капсули с удължено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални мерки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лароксин XR 37,5 mg рег. № 20220203
Лароксин XR 75 mg – рег. № 20220204
Лароксин XR 150 mg – рег. № 20220205

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

Дата на първо разрешаване: 05.07.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

