

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

**EFECTIN ER 37,5 mg**  
(Venlafaxine)  
**EFECTIN ER 75 mg**  
(Venlafaxine)  
**EFECTIN ER 150 mg**  
(Venlafaxine)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11562-11564 04.10.05
681/13.09.05	<i>Мелер</i>

### 2. Състав

Предлагат се три концентрации на Efectin ER капсули, съдържащи 42,43 mg, 84.85 mg и 169.7 mg venlafaxine hydrochloride, еквивалентен на 37,5 mg, 75 mg и 150 mg venlafaxine с удължено освобождаване на лекарственото вещество.

Освобождаването на лекарственото средство се контролира посредством дифузия през мембраната на покривния слой на сферите и не зависи от pH. Venlafaxine представлява химически (R/S)-1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride.

### 3. Лекарствена форма

Efectin ER е предназначен за орално приложение под форма на непрозрачни мораво-розови (75 mg) или тъмно-оранжеви (150 mg) капсули, върху които е отбелязано в червено, респективно в бяло, количеството на активното вещество в съответната капсула и са маркирани с "W".

Efectin ER 37.5 mg е под формата на непрозрачни двуцветни капсули в сив и мораво-розов цвят, върху които е отбелязано в червено количеството на активното вещество.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Efectin ER е предназначен за лечение на всички видове депресивни състояния, включително депресии, съчетани с тревожност.

Efectin ER е предназначен за лечение на специфични тревожни разстройства, включително и при продължително приложение:

Efectin ER е предназначен за лечение на социално тревожно разстройство (SAD) и генерализирано тревожно разстройство (GAD).

За превенция на релапс на депресивен епизод или поява на нови депресивни епизоди.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение



Обичайната доза на Efectin ER за лечение на депресия е 75 mg дневно, приемана един път на ден. При необходимост от допълнителен терапевтичен ефект след двуседмичен курс на лечение, дозата може да се увеличи до 150 mg дневно, приемана един път на ден. В случай, че се налага използване на по-висока доза, последната може да се увеличи до 225 mg, приемана един път дневно при пациенти със средно тежка депресия и до 375 mg дневно при пациенти с тежка депресия. Дозата може да се увеличава с не повече от 75 mg дневно като промените трябва да се извършват на интервали от около две или повече седмици, но не по-малки от четири дни.

При използване на доза от 75 mg антидепресивната активност на лекарствения продукт се проявява след провеждане на около двуседмично лечение.

Обичайната доза Efectin ER за лечение на специфични тревожни разстройства, включително социално тревожно разстройство е 75 mg дневно, приемана един път на ден. При необходимост от допълнителен терапевтичен ефект след двуседмичен курс на лечение, дозата може да се увеличи до 150 mg дневно, приемана един път на ден. В случай, че се налага използване на по-висока доза, последната може да се увеличи до 225 mg дневно. Промените в дозировката трябва да се извършват на интервали от около две или повече седмици, но не по-малки от четири дни.

При прилагане на доза от 75 mg анксиолитичната активност на лекарствения продукт се проявява след провеждане на едноседмично лечение.

Препоръчва се приема на Efectin ER да става по време на хранене. Капсулите трябва да се приемат цели с течност. Капсулите не трябва да се разделят, чупят, дъвчат или поставят във вода. Efectin ER трябва да се приема един път дневно, приблизително по едно и също време на денонощието, сутрин или вечер.

Пациентите, при които се провежда лечение с Efectin таблетки могат да преминат към прием на Efectin ER, приложен в най-близката еквивалентна доза (mg/ден). Трябва обаче да се има предвид, че е възможно да се наложи допълнително адаптиране на дозата.

*Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания:*

При пациенти с увредена бъбречна функция, при които гломерулната филтрация е от 10 до 70 ml/min, дневната доза venlafaxine трябва да се намали с 25-50%. При пациенти на хемодиализа дневната доза venlafaxine трябва да се намали с 50%. Лекарственият продукт не трябва да се прилага по време на процедурата по хемодиализа.

При пациенти с умерено увредена чернодробна функция, дневната доза venlafaxine трябва да се намали с 50 %. При някои пациенти може да се налага редукция на дозата с повече от 50%.

*Пациенти в напреднала възраст:*

При пациенти в напреднала възраст не се препоръчва намаляване на дозировката, ако това се предприема единствено по възрастови



причини. Въпреки това, както и при провеждане на лечение с други лекарствени продукти, лечението на пациенти в напреднала възраст трябва да се провежда внимателно. Когато се индивидуализира дозата, се налага изключително внимание при увеличаване на дозата.

*Приложение при деца:*

Не е доказана ефикасността на лекарствения продукт при пациенти под 18-годишна възраст.

*Поддържащо лечение/ Продължаване на лечението/ Продължително лечение:*

Прието е, че при остри епизоди на големи депресивни състояния се налага провеждане на постоянно лечение в продължение на няколко месеца или по-дълго. Пациентите със специфични тревожни разстройства, включително социално тревожно разстройство често боледуват в продължение на години и в този случай се налага провеждане на продължително лечение.

Доказана е ефективността на venlafaxine при продължително лечение (до 12 месеца при депресия и до 6 месеца при специфични тревожни разстройства, включително социално тревожно разстройство).

Обикновено, когато лекарствения продукт се използва за да предотврати влошаване на депресивен епизод или поява на нови депресивни епизоди, режимът на дозиране е същия като този, който е прилаган в началната терапия.

Лекарят трябва да преоценява периодично при всеки пациент целесъобразността от продължителното лечение с Efectin ER.

*Преустановяване приема на Efectin ER:*

Препоръчва се постепенно намаляване на дозата, когато се прекратява терапията с venlafaxine: При пациенти, лекувани с venlafaxine в продължение на повече от шест седмици се препоръчва постепенно намаляване на приеманата доза за период най-малко от две седмици (виж също раздел "Нежелани лекарствени реакции") Периодът на постепенно намаляване на дозата може да зависи от самата доза, от продължителността на лечение и от отделния пациент.

#### 4.3. Противопоказания

Прилагането на Efectin ER е противопоказано при пациенти, които имат данни за свръхчувствителност към лекарствения продукт.

Едновременният прием на venlafaxine и инхибитори на моноамино – оксидазата (MAOIs) е противопоказан (виж "Взаимодействия"). Venlafaxine не трябва да се прилага за период най-малко от 14 дни след прекратяване на терапията с MAOI. По-кратък може да бъде този период в случай, че MAOI е обратим (виж "Взаимодействия"). Терапията с venlafaxine трябва да бъде спряна най-малко 7 дни преди да се започне лечение с какъвто и да е MAOI.



Няма достатъчно данни за употребата на venlafaxine при пациенти под 18-годишна възраст и поради тази причина не се препоръчва използването му в тази възрастова група.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Прилагането на venlafaxine при пациенти с наскоро прекаран миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия не е оценявано. Затова използването му при тези пациенти трябва да се извършва с особено внимание.

Съществуват съобщения за доза-зависими покачвания на кръвното налягане при някои пациенти, лекувани с venlafaxine. Препоръчва се проследяване на кръвното налягане при пациенти, приемащи venlafaxine.

Може да се наблюдава ускоряване на сърдечната честота, особено при по-високи дози. Трябва да се упражнява контрол при пациенти, чийто съпътстващи заболявания могат да бъдат повлияни при ускоряване на сърдечната честота.

Може да бъде наблюдавана мидриаза във връзка с приложението на venlafaxine. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите с повишено вътре-очно налягане или тези с риск за остра тесногълна глаукома.

Възможно е да се появи мания/хипомания при малка част пациенти с нарушения в настроението, които са лекувани с антидепресанти, включително venlafaxine. В периода на предмаркетингови наблюдения е установено активиране на мания или хипомания при 0,2% от пациентите със социално тревожно разстройство, които са лекувани с Efectin ER. Прилагането на Efectin ER, както и на другите антидепресанти, трябва да се извършва внимателно при пациенти с анамнестични данни за мания.

При всички пациенти с депресия трябва да се има предвид съществуващият риск от суицидиум и лечението трябва да бъде започнато с най-ниската доза на лекарствения продукт, за да се намали опасността от предозиране (виж "Нежелани лекарствени реакции"). Efectin ER трябва да се предписва в най-малката дозировка на капсулите, която осигурява добро повлияване на пациентите, с оглед намаляване опасността от евентуално предозиране.

По време на лечението с venlafaxine могат да се появят конвулсии. Прилагането на venlafaxine, както и на всички антидепресанти, трябва да се извършва внимателно при пациенти с анамнестични данни за конвулсии. Лечението с Efectin ER трябва да се преустанови при поява на припадъци.

По време на предмаркетинговите клинични проучвания е наблюдавана поява на обрив при 2% от пациентите, лекувани с venlafaxine. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират лекаря си, ако при тях се появи обрив, уртикария или друга алергична проява.

При проведените клинични проучвания не са установени зависимост от лекарствения продукт, развитие на толерантност или необходимост от повишаване на дозата при пациенти, приемащи venlafaxine. Въпреки



това, лекарите трябва да преценяват внимателно случаите, при които ще се прилага лекарствения продукт, както и да следят активно състоянието на пациентите, като наблюдават за появата на признаци на неправилна употреба или злоупотреба с Efectin ER при пациенти с анамнестични данни за злоупотреба с лекарствени продукти, например развитие на привикване, необходимост от увеличаване на дозата или зависимост от лекарството.

При пациенти с умерено до тежко изразена бъбречна недостатъчност или чернодробна цироза, клирънсите на venlafaxine и активните метаболити намаляват, като по този начин се удължава тяхното време на полуелиминиране. По тази причина може да се наложи използване на по-ниска доза. Прилагането на Efectin ER, както и на всички антидепресанти, трябва да се извършва внимателно при такива болни.

При лечението с venlafaxine могат да се наблюдават случаи на хипонатриемия и/или Синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон (SIADH), обикновено при дехидратирани пациенти, включително възрастни и пациенти, приемащи диуретици.

Рискът от поява на кръвоизливи по кожата и лигавиците може да се увеличи при пациенти, приемащи venlafaxine. Този препарат, както и другите инхибитори на обратното залавяне на серотонина, трябва да се прилага предпазливо при пациенти, предразположени към кръвоизливи от този характер.

Безопасността и ефикасността на терапията с venlafaxine, прилагана в комбинация със средства за отслабване, включително фентермин, не са установени. Не се препоръчва едновременното прилагане на venlafaxine hydrochloride и продукти за отслабване. venlafaxine hydrochloride, прилаган самостоятелно или в комбинация с други продукти не е показан за отслабване.

Отбелязано е клинично значимо повишение на серумния холестерол при пациенти, лекувани най-малко 3 месеца с venlafaxine в плацебо-контролирани изпитвания (при 5,3 % от пациенти, лекувани с venlafaxine спрямо 0 % при пациентите на плацебо). При продължително лечение с продукта трябва да се измерват нивата на серумния холестерол.

Не е доказана ефикасността на лекарствения продукт при пациенти под 18-годишна възраст.

Резултатите от клинично проучване при деца показват повишена честота на съобщенията за състояние на враждебност и, особено в случай на голям депресивен епизод, за нежелани реакции, свързани със суицидиум, такива като суицидни намерения и склонност към самонараняване.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Инхибитори на моноаминооксидазата - Прилагането на Efectin ER при болни, които приемат MAO-инхибитори е противопоказано (виж Противопоказания).

Отбелязана е поява на тежки нежелани лекарствени реакции при приемане на venlafaxine, скоро след приключване на лечение с MAO-инхибитори или при употреба на тези лекарствени продукти след кратък период от време след проведено лечение с venlafaxine (виж Противопоказания). Тези реакции включват тремор, миоклонус, обилно потене, гадене, повръщане, зачервяване на лицето, замаяност и хипертермия с прояви, които наподобяват тези на невролептичен малигнен синдром, припадъци и фатален изход.

Необходимият интервал при прилагане на Efectin, след прекратяване на терапия с обратимия MAO-инхибитор, моклобемид, може да бъде по-малък от 14 дни. Въпреки това, като се има предвид съществуващия риск от нежелани лекарствени реакции, описани по-горе, трябва да се осигури един адекватен интервал на отмиване, в никакъв случай по-малък от 7 дни, при преминаване на пациента от моклобемид към Efectin. Когато се определя подходящия период без прием на лекарствени продукти, трябва да се вземат под внимание фармакологичните свойства на моклобемид и клиничната оценка на отделния пациент.

#### **Лекарствени продукти, активни по отношение на ЦНС**

Като се има предвид познатия механизъм на действие на venlafaxine и възможността от поява на серотонинов синдром се препоръчва повишено внимание, когато се прилага venlafaxine едновременно с други лекарства, които могат да въздействат на серотонергичните невротрансмитери (такива като триптани, селективни инхибитори на обратното залавяне на серотонина (SSRI) или литий).

Рискът от прилагане на venlafaxine в комбинация с други лекарствени продукти, които проявяват активност по отношение на ЦНС, не е уточнен, с изключение на случаите, когато се прилагат лекарствата, изброени по-долу. По тази причина се препоръчва особено внимание при необходимост от едновременно прилагане на Efectin ER и подобни лекарствени продукти.

#### **Индинавир**

Проведено с индинавир проучване по отношение на фармакокинетиката показва понижаване с 28% на AUC и с 36% на C<sub>max</sub> на индинавир. Индинавир не оказва влияние върху фармакокинетиката на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine.

#### **Варфарин**

Когато се прилага venlafaxine при пациенти, приемащи варфарин съществува възможност от засилване на антикоагулантните ефекти.



### **Диазепам**

При здрави доброволци е установено, че фармакокинетичните профили на venlafaxine и на O-desmethylvenlafaxine (ODV) не се променят при едновременно прилагане на Efectin и диазепам. В тези проучвания е отчетено, че venlafaxine не оказва влияние върху фармакокинетичните и фармакодинамичните профили на диазепам и неговия метаболит - десметилдиазепам. Прилагането на Efectin не оказва влияние по отношение фармакокинетиката на диазепам или на психомоторните и психометрични ефекти, предизвикани от диазепам.

### **Халоперидол**

Проведено с халоперидол проучване по отношение на фармакокинетиката показва следните резултати за халоперидол: с 42% се намалява тоталния клирънс на орално приложения халоперидол, с 70% се повишава неговия AUC,  $C_{max}$  се повишава с 88%, но времето му на полуелиминиране не се променя. Това трябва да се вземе под внимание при едновременното прилагане на лекарствените продукти.

### **Имипрамин**

Venlafaxine не оказва влияние върху фармакокинетиката на имипрамин и 2-хидроксиимипрамин. Въпреки това е отбелязано повишаване на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на дезипрамин с около 35% в присъствието на venlafaxine. Установено е повишаване на AUC на 2-хидрокси дезипрамин с 2,5 до 4,5 пъти. Имипрамин не оказва влияние върху фармакокинетиката на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine. Това трябва да се вземе под внимание при едновременното прилагане на лекарствените продукти.

### **Симетидин**

Установено е, че симетидин потиска first-pass метаболизма на venlafaxine при стандартни условия, но няма особено влияние при образуването и елиминирането на O-desmethylvenlafaxine, който се открива в значително по-високи концентрации в системното кръвообращение. По тази причина не се налага промяна на дозата при едновременно прилагане на Efectin и симетидин при здрави възрастни. Въпреки това при болни в напреднала възраст или с нарушена чернодробна функция, при едновременно прилагане на Efectin и симетидин, степента на взаимодействие е неизвестна и съществува възможност да бъде по-силно изразена. При тези пациенти се налага клинично проследяване.

### **Етанол**

В условията на стабилен режим е установено, че прилагането на venlafaxine не потенцира психомоторните и психометричните ефекти, предизвикани от етанола при същите пациенти през периода без прием на лекарствения продукт.

Не са установени промени във фармакокинетичните профили на venlafaxine, O-desmethylvenlafaxine и етанол при едновременното



прилагане на venlafaxine (150 mg /ден) и етанол (0,5 g/kg, веднъж дневно) при 15 здрави доброволци.

Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват приема на алкохол в периода на лечение с venlafaxine.

### **Рисперидон**

Venlafaxine повишава с 32% AUC на рисперидон, но не оказва значимо влияние върху фармакокинетичния профил на общата активна част (рисперидон и 9-хидроксирисперидон).

### **Литий**

Няма съществени фармакокинетични взаимодействия между venlafaxine и литий. Установено е че стандартната фармакокинетика на venlafaxine (150 mg /ден) и на O-desmethylvenlafaxine (ODV) не се променя при прилагането на единична доза от 600 mg литий на 12 здрави мъже. Venlafaxine не оказва влияние на фармакокинетичния профил на литий.

### **Лекарствени продукти, които потискат CYP2D6**

При проведените *in vitro* и *in vivo* проучвания е установено, че venlafaxine се метаболизира до активния метаболит ODV, посредством CYP2D6, изоензим, който е отговорен за генетичния полиморфизъм, откриван при метаболизма на редица антидепресанти. По тази причина е налице възможност за взаимодействие между Efectin ER и лекарствени продукти, които потискат метаболизма на CYP2D6. Лекарствените взаимодействия, които намаляват метаболизирането на venlafaxine до ODV (виж обсъждането по-горе по отношение на имипрамин) потенциално повишават плазмените концентрации на venlafaxine и понижават концентрациите на активните метаболити. Въпреки това, фармакокинетичният профил на venlafaxine при пациенти, които едновременно са лекувани с CYP2D6-инхибитор, не се различава в значителна степен от този на лица, които метаболизират CYP2D6 в недостатъчна степен (виж МЕТАБОЛИЗЪМ), поради което не се налага промяна в дозировката.

### **Лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P 450 изоензими**

Venlafaxine не потиска метаболизма на диазепам, който частично се метаболизиран от CYP2C19.

Venlafaxine не потиска CYP1A2 *in vitro*. Това заключение е потвърдено *in vivo* от клинично проучване на лекарствените взаимодействия, в което venlafaxine не потиска метаболизма на кофеин, който е един CYP1A2 субстрат.

Venlafaxine не потиска CYP2C9 *in vitro*. Клиничната значимост на това заключение е неизвестна.

Venlafaxine не потиска CYP3A4 *in vitro*. Тези данни са потвърдени *in vivo* от клинични проучвания на лекарствените взаимодействия, в които





venlafaxine не потиска метаболизма на различни CYP3A4 субстрати, включително алпразолам, диазепам и терфенадин.

При проведени *in vitro* проучвания е установено, че venlafaxine е относително слаб инхибитор на CYP2D6. Тези данни са потвърдени от клинично проучване на лекарствените взаимодействия, сравняващо въздействието на venlafaxine с това на флуоксетин върху медирания от CYP2D6 метаболизъм на декстрометорфан до декстрофан и от проучвания на лекарствените взаимодействия при пациенти, приемащи venlafaxine и имипрамин, както и при такива, приемащи venlafaxine и рисперидон.

Поради това, че основните пътища за елиминиране на venlafaxine са посредством CYP2D6 и CYP3A4, не се препоръчва едновременен прием на инхибитори и на двата мощни изоензими. Необходимо е все пак да се отбележи, че не са провеждани проучвания по отношение взаимодействията при едновременен прием на инхибитори на двата пътя на метаболизиране (CYP2D6 и CYP3A4) и venlafaxine.

Venlafaxine и ODV се свързват съответно в 27% и 30% с плазмените протеини и по тази причина не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, дължащи се на плазменото свързване на venlafaxine и основния му метаболит.

При провеждането на ретроспективна оценка на проучвания, при които пациенти са приемали едновременно Efectin и антихипертензивни или хипогликемични препарати, не е установена несъвместимост между провежданото лечение с venlafaxine и терапията с антихипертензивни препарати или хипогликемични агенти.

Не са провеждани клинични проучвания за преценка на целесъобразността от комбинирано прилагане на Efectin и други антидепресанти.

Не е проучен терапевтичният ефект от комбинираното прилагане на Efectin ER и електрошокова терапия.

Има съобщения за покачване на клозапиновите нива, които са били временно свързани с нежелани реакции, включително припадъци, при комбинирано прилагане на venlafaxine.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Безопасността от прилагане на venlafaxine при хора по време на бременност не е доказана. Venlafaxine може да се предписва на бременни жени само в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят лекаря в случай, че са забременели или възнамеряват да забременеят по време на провежданото лечение.

Няма достатъчно данни в подкрепа на възможностите за използване на Efectin по време на кърмене. Съществуват съобщения, че venlafaxine и ODV се екскретират в майчиното мляко при хора. По тази причина е необходимо да се реши дали да се прекъсне кърменето или терапията с venlafaxine.



При прилагане на venlafaxine в късния стадий на бременността или в периода преди раждане трябва да се има предвид възможността от поява на синдром на отнемане у новороденото.

#### 4.7. Ефекти върху възможностите за шофиране и работа с машини

Въпреки че при здрави доброволци не е установено влияние на venlafaxine по отношение на психомоторното, когнитивното или комплексното поведение, всеки психоактивен лекарствен продукти би могъл да наруши възможността за преценка, мисловния процес или двигателните способности. По тази причина пациентите трябва да бъдат внимателни при използването на машини, употребата, на които крие известен риск, включително и на автомобили, до момента, в който се прецени, че приемът на лекарствения продукти няма неблагоприятно въздействие.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Появата на повечето от често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции е свързана с използваната доза. Тяхната честота и интензивност обикновено намаляват с течение на времето.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в таблицата в CIOMS (Изследователски Съвет на Организацията на Медицинските Науки) честотни категории.

Чести: >1%

Не толкова чести:  $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$

Редки:  $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$

Много редки:  $< 0,01\%$

Нежелани лекарствени реакции върху отделните системи на човешкото тяло:

##### **Организма като цяло**

Чести:	астения/ умора
Не толкова чести:	реакции на фоточувствителност
Много редки:	анафилаксия

##### **Сърдечно-съдова система**

Чести:	хипертензия, вазодилатация (предимно топли вълни/ зачервяване на лицето)
Не толкова чести:	хипотензия, ортостатична хипотензия, синкоп, тахикардия
Много редки:	удължаване на QT интервала, камерно трептене, камерна тахикардия (включително torsade de pointes)



### **Храносмилателна система**

Чести: намален апетит, запек, гадене, повръщане  
Не толкова чести: несъзнателно скърцане със зъби  
Неопределена честота: панкреатит, диария

### **Хемопоетична система**

Не толкова чести: екхимоза, кървене на лигавиците  
Редки: удължено време на кървене,  
тромбоцитопения  
Неопределена честота: кръвна дискразия (включително  
агранулоцитоза, апластична анемия,  
неутропения и панцитопения)

### **Метаболизъм/ хранене**

Чести: покачване на нивото на серумния  
холестерол, загуба на телесно тегло  
Не толкова чести: нарушение в тестовите на чернодробните  
функции, хипонатриемия, увеличаване на  
телесното тегло  
Редки: хепатит, синдром на нарушена секреция на  
антидиуретичен хормон (SIADH)  
Неопределена честота: повишени нива на пролактина

### **Мускулно-скелетна система**

Неопределена честота: рабдомиолиза

### **Нервна система**

Чести: патологични сънища, понижаване на  
либидото, замаяност, сухота в устата,  
повишаване на мускулния тонус, безсъние,  
нервност, парестезии, седация, тремор  
Не толкова чести: апатия, халюцинации, миоклонус  
Редки: конвулсии, маниакални реакции,  
невролептичен малигнен синдром (NMS),  
серотонинов синдром  
Неопределена честота: нервна възбуденост, делириум,  
екстрапирамидни реакции (включващи  
дистония и дискинезия), тардивна  
дискинезия

### **Дихателна система**

Чести: прозяване  
Неопределена честота: белодробна еозинофилия

### **Кожа**

Чести: изпотяване (включително



изпотявания)  
Не толкова чести: обрив, алопеция  
Редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson  
Неопределена честота: пруритус

### Сензорни органи

Чести: нарушения в акомодацията, мидриаза, зрителни смущения  
Не толкова чести: изменения във вкусовите усещания  
Неопределена честота: тинитус

### Пикочо-полова система

Чести: патологична еякулация/ оргазъм (мъже), отсъствие на оргазъм, нарушения в ерекцията, смущения в уринирането (обикновено затруднения при уриниране)  
Не толкова чести: патологичен оргазъм (жени), менорагия, ретенция на урината

Направена е оценка на симптомите, които възникват при рязко прекъсване на лечението при пациенти с депресия и при тези със специфични тревожни разстройства. Отчетено е, че рязкото прекъсване на приема на лекарствения продукт, намаляването на дозата или бързото преминаване от една към друга доза са свързани с появата на нови симптоми, честотата на които се увеличава в случаите с повишена доза и по-продължителен период на лечение. Отбелязаните симптоми включват тревожност, нервна възбуденост, обърканост, диария, анорексия, замаяност, сухота в устата, умора, главоболие, хипомания, безсъние, гадене, нервно напрежение, парестезия, смущения в съня, изпотяване, конвулсии, вертиго, тинитус и повръщане. Когато тези симптоми възникнат, те обикновено са леки и отшумяват без допълнително лечение. Добре е известно, че при провеждане на лечение с антидепресанти е възможно да възникнат различни прояви при преустановяване приема на тези лекарствени продукти и по тази причина се препоръчва дозата на приемания Efectin ER да се променя постепенно и да се следи състоянието на болните. Периодът, който е необходим за тази промяна зависи от дозата, продължителността на лечение и от отделния пациент (виж също "Дозировка-Преустановяване приема на Efectin ER").

Като цяло, профилът на безопасност на venlafaxine при деца и юноши е сходен с този, наблюдаван при възрастни. Както и при възрастни, се наблюдава намален апетит, загуба на телесно тегло, повишено кръвно налягане, повишени нива на серумния холестерол. Допълнително са наблюдавани и следните нежелани лекарствени реакции: абдоминална болка, нервна възбуденост, диспепсия, екхимоза, епистаксис и миалгия. Препоръчва се редовно измерване на теглото и кръвното налягане, ако се използва venlafaxine при деца и юноши. Лечението с venlafaxine



трябва да бъде преустановено при деца и юноши, при които се наблюдава трайно покачване на кръвното налягане. При продължително лечение на деца и юноши трябва да се измерват нивата на серумния холестерол. Безопасността на лекарствения продукт при деца под 6 годишна възраст не е установена.

Резултатите от клинично проучване при деца показват повишена честота на съобщенията за състояние на враждебност и, особено в случай на голям депресивен епизод, за нежелани реакции, свързани със суицидиум, такива като суицидни намерения и склонност към самонараняване.

#### 4.9. Предозиране

При токсикологичните проучвания върху опитни животни било установено, че LD50 на venlafaxine се равнява на 45-90 пъти от препоръчаната максимална терапевтична доза при хора.

В проведените предмаркетингови клинични проучвания при лечение на депресия са отбелязани 2 случая на остро предозиране на Efectin ER, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти. Единият пациент приема комбинация от 6 g Efectin ER и 2,5 mg лоразепам. Този болен е хоспитализиран, лекуван със симптоматични лекарствени продукти, след което се възстановява без остатъчни ефекти. Другият пациент приема 2,85 g Efectin ER. Този болен съобщава парестезия на четирите крайника, но се възстановява без последиствия.

В проведените клинични проучвания при лечение на тревожност са отбелязани 2 случая на остро предозиране на Efectin ER. Единият пациент приема комбинация от 0,75 g Efectin ER, 200 mg пароксетин и 50 mg золпидем. Този болен е описан, че е в съзнание, способен да комуникира и малко сънлив. Пациентът е хоспитализиран, лекуван с активен въглен, след което се възстановява без остатъчни ефекти. Другият пациент приема 1,2 mg Efectin ER. При този болен се наблюдава умерена замаяност, гадене, скованост на ръцете и краката, топли и студени вълни до петия ден след предозирането. Пациентът се възстановява напълно като никакви други специфични проблеми не са открити.

Съобщава се за 14 случая на остро предозиране на Efectin таблетки, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти и/или алкохол. Повечето съобщения са относно прием на лекарствения продукт, при който общата доза на погълнатия Efectin таблетки не надвишава повече от няколко пъти обичайната терапевтична доза. Определено е, че тримата пациенти, при които предозирането е най-голямо, са приели дози от около 6,75, 2,75 и 2,5 g. Всички случаи се възстановяват без последиствия. При повечето болни не са установени прояви на предозиране. При останалите, най-често е наблюдавана сънливост. При пациента, приел 2,75 g Efectin таблетки е отбелязана поява на два генерализирани припадъка и удължаване на QT интервала до 500 msec, при изходна стойност от 405 msec. В резултат от предозирането с лекарствения продукт възниква кома и се налага



провеждане на интензивни реанимационни мероприятия. При двама болни е отбелязана лека синусова тахикардия.

В постмаркетингови проучвания, при случаи на предозирание на Efectin, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти и/или алкохол, са отчетени ЕКГ промени (напр. удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса), синусова и камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, промяна в степента на съзнание (варираща от сънливост до кома) и поява на припадъци. Тези прояви обикновено отзвучават спонтанно. В постмаркетингови проучвания съществуват съобщения за смъртни случаи при пациенти след предозирание с Efectin, предимно в комбинация с алкохол и/или в комбинация с други лекарствени продукти.

#### Терапевтично поведение при предозирание

Трябва да се осигури адекватна проходимост на въздушните пътища, подаване на кислород и вентилация. Препоръчва се мониториране на сърдечния ритъм и виталните показатели, както и общи поддържащи и симптоматични мероприятия. Трябва да се има предвид използване на активен въглен, предизвикване на повръщане и извършване на стомашна промивка. Не са известни специфични антидоти на venlafaxine. Venlafaxine и O-desmethylenlafaxine не се отстраняват чрез диализа, тъй като клирънсът и на двете вещества при хемодиализа е нисък.

### 5. Фармакологични свойства

#### АТС код: N06AX16

Venlafaxine е структурно нов антидепресант, който няма химическа връзка с трицикличните, тетрацикличните или другите антидепресивни агенти. Представлява един рацемат с два активни енантиомера.

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Счита се, че антидепресивния механизъм на действие на venlafaxine е свързан с потенциране на невротрансмитерната активност на централната нервна система. Резултатите от предклиничните данни показват, че venlafaxine и активния му метаболит O-desmethylenlafaxine са мощни инхибитори на обратното поемане на серотонина и норадреналина в невроните и слаби инхибитори на обратното залавяне на допамина. При проведените проучвания при животни е установено, че в резултат на продължително прилагане на трицикличните антидепресанти е възможно да се понижи чувствителността на бета-адренергичните рецептори. Обратно, venlafaxine и O-desmethylenlafaxine понижават чувствителността на бета-адренергичните рецептори, както при еднократно (използване на еднократна доза), така и при продължително прилагане. Последните резултати биха могли да говорят за по-бързо начало на действието на venlafaxine. Venlafaxine и неговият основен метаболит имат сходен ефект по отношение на невротрансмитерното обратно поемане.



При проведени *in vitro* проучвания върху плъхове е установено, че venlafaxine не притежава афинитет към мускариновите,  $H_1$ -хистаминергичните или  $\alpha_1$ -адренергичните мозъчни рецептори. Фармакологичната активност спрямо тези рецептори би могла да се свърже с различни странични ефекти, които се наблюдават при използване на други антидепресивно действащи лекарствени продукти, като антихолинергични, седативни и кардиоваскуларни ефекти. Venlafaxine не притежава моноаминооксидазна (MAO) инхибиторна активност.

При проведените *in vitro* проучвания е установено, че venlafaxine не притежава афинитет към опиатните, бензодиазепиновите, фенициклидиновите (PCP) или N-methyl-aspartic acid (NMDA) рецептори. Също така, venlafaxine не предизвиква освобождаване на норадреналин от мозъчните срези. При гризачи не е установен значителен стимулиращ ефект спрямо централната нервна система (ЦНС). При проведени проучвания при примати, не е установено значително стимулиращо или депресивно действие на venlafaxine.

#### ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИЯ

Ефективността на Efectin ER (venlafaxine hydrochloride), капсули с удължено освобождаване, е установена при две плацебо-контролирани, краткосрочни проучвания с променливи дозировки при възрастни амбулаторни пациенти, отговарящи на DSM III-R (Диагностично и статистическо ръководство по психични заболявания на Американската асоциация по психиатрия) или DSM-IV критериите за ендогенна депресия или депресивно разстройство.

Дванадесетседмично проучване с 75-150 mg дневна доза на Efectin ER (средна доза за завършилите проучването – 136 mg/ден), както и осемседмично проучване с 75-225 mg дневна доза на Efectin ER (средна доза за завършилите проучването – 177 mg/ден) показва предимства на Efectin ER пред плацебо според HAM-D общата оценка, HAM-D оценка за депресивно настроение, MADRS обща оценка, CGI скала за тежест на заболяването и CGI скала за цялостно подобрене. И в двете проучвания Efectin ER е също значимо по-ефективен от плацебо по отношение на някои фактори от HAM-D, включително тревожност/соматизация фактор, фактор когнитивно нарушение, фактор психомоторна ретардация, както и оценка на психична тревожност.

Четириседмично проучване на хоспитализирани пациенти с ендогенна депресия и меланхолия според критериите на DSM III-R, получаващи Efectin (форма с незабавно освобождаване на venlafaxine) в доза 150-375 mg дневно, разпределени в три приема, показва предимство на Efectin спрямо плацебо. Средната доза при завършилите проучването е 350 mg дневно.

#### ВЛОШАВАНЕ НА ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД/ ПОЯВА НА НОВ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД

Клинично проучване на депресивни амбулаторни пациенти, които се повлияват от Efectin ER (формата с незабавно освобождаване на



venlafaxine) през първата 8-седмична открита фаза на лечение и след което на случаен принцип им е продължена терапията с Efectin ER или плацебо за 6 месеца показва значително по-малък брой на случаите на влошаване на депресивен епизод при пациентите, приемащи Efectin ER в сравнение с тези на плацебо.

Клинично проучване на депресивни амбулаторни пациенти, които се повлияват от Efectin през първата 6-месечна открита фаза на лечение и след което на случаен принцип им е продължена терапията с Efectin или плацебо за 12 месеца показва значително по-малък брой на случаите на поява на нов депресивен епизод при пациентите, приемащи Efectin в сравнение с тези на плацебо.

#### ПАЦИЕНТИ СЪС СПЕЦИФИЧНИ ТРЕВОЖНИ РАЗСТРОЙСТВА

Ефективността на Efectin ER капсули за лечение на специфични тревожни разстройства е установена в четири плацебо-контролирани клинични изпитвания. Те са проведени при амбулаторни пациенти, отговарящи на DSM-IV критериите за генерализирано тревожно разстройство с тревожност без депресивни прояви.

Краткосрочната ефективност на Efectin ER е демонстрирана в четири клинични изпитвания. Две от тях са с продължителност 8 седмици, а прилаганите дози Efectin ER са съответно 75, 150, 225 mg дневно и 75, 150 mg дневно. Другите две проучвания представляват първите 8 седмици от дългосрочни изпитвания на Efectin ER в дози 75-225 mg дневно и 37.5, 75 и 150 mg дневно. Всяко от четирите проучвания показва предимства на Efectin ER спрямо плацебо по отношение на поне пет от следните скали за ефективност: HAM-A обща оценка, HAM-A фактор психично безпокойство, болнична субскала за тревожност и тревожност с депресия, CGI скала за тежест на заболяването, HAM-A раздел за тревожност и напрегнатост.

Две от тези проучвания са продължили 6 месеца. При тях са използвани дози на Efectin ER от 75-225 mg дневно и 37.5, 75 и 150 mg дневно съответно, като показват предимства на Efectin ER спрямо плацебо според HAM-A обща оценка, HAM-A фактор психично безпокойство, HAD фактор тревожност, CGI скала за тежест на заболяването, HAM-A раздел за тревожност.

#### СОЦИАЛНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО (Социална фобия)

Ефикасността на Efectin ER капсули за лечение на социално тревожно разстройство (познато още като социална фобия) е установена в четири двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания с променлива доза и едно двойно-сляпо изпитване с постоянна/ променлива доза при възрастни амбулаторни пациенти, отговарящи на DSM-IV критериите за социално тревожно разстройство. На пациентите са прилагани дози в диапазона от 75 до 225 mg дневно. Ефикасността е оценена по Скалата на Либовитц за Социално тревожно разстройство (LSAS). В тези пет проучвания Efectin ER е значително по-ефективен спрямо плацебо по отношение на промяната от началната LSAS обща оценка към крайната

#### 5.2. Фармакокинетични свойства





Постоянни концентрации на venlafaxine и ODV се достигат след тридневен курс на лечение, при приемане на многократната доза. Линеарната кинетика на Venlafaxine и ODV се експонира при доза над 75 - 400 mg дневно. Средният  $\pm$  SD плазмен клирънс на venlafaxine и ODV в равновесно състояние е  $1,3 \pm 0,6$ , респективно  $0,4 \pm 0,2$  L/h/kg; времето на полуживот е  $5 \pm 2$ , респективно  $11 \pm 2$  часа, а обема на разпределение в равновесно състояние е  $7,5 \pm 3,7$ , респективно  $5,7 \pm 1,8$  L/kg.

## АБСОРБЦИЯ

Въз основа на данните от проучванията върху количествения баланс е отчетено, че най-малко 92% от приетата орално еднократна доза venlafaxine се резорбира, показвайки по този начин, че venlafaxine почти напълно се резорбира. Въпреки това предсистемният метаболизъм на venlafaxine (при който се образува първично активният метаболит ODV), понижава абсолютната бионаличност на venlafaxine до  $42\% \pm 15\%$ .

Максималните плазмени концентрации на venlafaxine и ODV, след прием на Efectin ER се достигат в рамките на  $6,0 \pm 1,5$ , респективно  $8,8 \pm 2,2$  часа. Скоростта на абсорбция на venlafaxine от капсулата Efectin ER е по-бавна от скоростта на елиминиране. По тази причина времето на полуелиминиране на venlafaxine ( $15 \pm 6$  часа), след прием на Efectin ER, в действителност представлява абсорбционния полуживот вместо действителния експозиционен полуживот ( $5 \pm 2$  часа), отбелязван при прием на таблетка с незабавно освобождаване на активната субстанция. При прилагане на еднакви дози venlafaxine под форма на таблетки с незабавно, или капсули с удължено освобождаване на активната субстанция, експозицията (AUC, площта под концентрационната крива), както на venlafaxine, така и на ODV са сходни за двата терапевтични метода, а варирането на плазмените концентрации е слабо намалено при лечение с капсули Efectin ER. По тази причина капсулите venlafaxine ER осигуряват по-бавна скорост, но същата степен на абсорбция (т.е. AUC), както и таблетките venlafaxine с незабавно освобождаване.

## РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Степента на свързване на venlafaxine с плазмените протеини е  $27\% \pm 2\%$  при концентрации от 2,5 до 2215 ng/ml, а степента на свързване на ODV с плазмените протеини е  $30\% \pm 12\%$  при концентрации от 100 до 500 ng/ml. Не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, вследствие свързването с плазмените протеини при едновременно прилагане на venlafaxine. При венозно приложение, постоянният обем на разпределение в равновесно състояние на venlafaxine е  $4,4 \pm 1,9$  L/kg, което показва, че venlafaxine се разпределя добре в общия телесен воден обем.

## МЕТАБОЛИЗЪМ



След абсорбцията, venlafaxine се метаболизира активно в черния дроб. Основният метаболит на venlafaxine е ODV, но venlafaxine се метаболизира също така до N-desmethylvenlafaxine, до N,O-didesmethylvenlafaxine и други метаболити с по-малко значение. При проведени *in vitro* проучвания е установено, че образуването на ODV се катализира от CYP2D6, а образуването на N-desmethylvenlafaxine се катализира от CYP3A3/4. Резултатите от предклиничните проучвания се потвърждават от клиничните изследвания при лица, които са CYP2D6-слаби и CYP2D6-екстензивни метаболитатори. Независимо от различията между CYP2D6-слабите и CYP2D6-добрите метаболитатори, общата експозиция на сбора от двете активни съставки (venlafaxine и ODV) е сходна при двете групи. Следователно CYP2D6-слабите и CYP2D6-екстензивните метаболитатори могат да бъдат третирани с Efectin ER по еднакъв начин.

## ЕКСКРЕЦИЯ

Около 87 % от въведената доза venlafaxine, при използване на радиоизотопно маркиран препарат, се открива в урината под форма на venlafaxine в непроменен вид (5%), неконюгиран ODV (29%), конюгиран ODV (26 %) или други второстепенни неактивни метаболити (27%). 92 % от радиоактивната доза се открива в рамките на 72 часа. Следователно, елиминирането на venlafaxine и неговите метаболити с урината е основният път на екскрециране.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ПРИЕМА НА ХРАНА И МЕДИКАМЕНТА

Приемът на Efectin ER по време на хранене не оказва влияние върху абсорбцията на venlafaxine или последващото образуване на ODV.

Възрастта и полът не оказват влияние по отношение фармакокинетиката на venlafaxine. При пациенти над 60-годишна възраст е установено намаление на клирънса на O-desmethylvenlafaxine с 20%, което вероятно се дължи на естественото намаляване на бъбречната функция с възрастта. При продължителен прием на лекарствения продукт при здрави лица не е отбелязано кумулиране на venlafaxine или O-desmethylvenlafaxine.

При някои пациенти с компенсирана чернодробна цироза, фармакокинетиката на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine е значително променена. В резултат на намаления метаболизъм на venlafaxine и елиминирането на O-desmethylvenlafaxine се повишават плазмените концентрации, както на venlafaxine, така и на O-desmethylvenlafaxine.

При пациенти с умерено до значително увредена бъбречна функция, общият клирънс, както на venlafaxine, така и на O-desmethylvenlafaxine е намален и  $t_{1/2}$  е удължено. Намаляването на общия клирънс е особено изразено при лица с креатининов клирънс под 30 ml/min.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност



Оралната LD50 на venlafaxine при мишки е 405 mg/kg, при женски плъхове 336 mg/kg и 673 mg/kg при мъжки плъхове. Тези дози се равняват на 45-90 пъти препоръчаната максимална терапевтична доза при хора.

При проведените проучвания относно действието на venlafaxine при плъхове и мишки не са установени данни, свидетелстващи за канцерогенност. При редица in vitro и in vivo проучвания не е открита мутагенност на venlafaxine.

При проучване, в което мъжки и женски плъхове получават основния метаболит на venlafaxine (ODV) е наблюдаван намален фертилитет. Приложената доза е приблизително 2-3 пъти терапевтичната доза от 225 mg/ ден при хора. Не е известна връзка между тези резултати и приложението на продукта при хора.

## **6. Фармацевтични свойства**

### 6.1. Помощни вещества

Активната съставка е venlafaxine HCL. Помощните вещества включват cellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, gelatin, red and yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171). Efectin ER 37,5mg съдържа още black iron oxide (E172).

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни

### 6.3. Срок на годност

36 месеца

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C. Блистерите да се съхраняват в оригиналната опаковка.

### 6.5. Произход и съдържание на опаковката

Efectin ER 75 mg; 150 mg: Блистери от ACLAR или PVC/ алуминиево фолио (количество в една опаковката - **14**, 28, 30 капсули)

Efectin ER 37,5 mg: Блистери от ACLAR или PVC/ алуминиево фолио (количество в една опаковката - **10**, 30, 60 капсули)

Банки от полиетилен с висока плътност (HDPE) (количество в една опаковката - 100 капсули)

### 6.6. Указания за употреба



Не са приложени.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Wyeth Lederle Pharma GmbH  
Storchengasse 1  
A-1150 Vienna, Austria

Производител

Wyeth Medica Ireland  
Little Connell, Newbridge  
Co. Kildare, Ireland

8. Номер на разрешението за употреба

Efectin ER 37,5 mg – II-5255  
Efectin ER 75 mg – II-9535  
Efectin ER 150 mg – II-9536

9. Дата на първа регистрация/пререгистрация

04 Декември 1998

10. Дата на последната редакция на текста

14 Юли 2005

