

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alventa 37,5 mg prolonged release capsule, hard  
Alventa 75 mg prolonged release capsule, hard  
Alventa 150 mg prolonged release capsule, hard

Алвента 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Алвента 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Алвента 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Алвента 37,5 mg: всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 37,5 mg венлафаксин (venlafaxine) като 42,43 mg венлафаксин хидрохлорид ( 42,43 mg venlafaxine hydrochloride).

Алвента 75 mg: всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 75 mg венлафаксин (venlafaxine) като 84,85 mg венлафаксин хидрохлорид ( 84,85 mg venlafaxine hydrochloride).

Алвента 150 mg: всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 150 mg венлафаксин (venlafaxine) като 169,70 mg венлафаксин хидрохлорид (169,70 mg venlafaxine hydrochloride).

Помощни вещества:

	37,5 mg капсула	75 mg капсули	150 mg капсули
захароза	32.5 mg	65 mg	130 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6,1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърди капсули с удължено освобождаване.

Алвента 37,5 mg: непрозрачни, твърди желатинови капсули с удължено освобождаване (тяло на капсулата: бял, капаче на капсулата: кафяво-розов) съдържащи бели до почти бели пелети.

Алвента 75 mg: непрозрачни, светло розови, твърди желатинови капсули с удължено освобождаване, съдържащи бели до почти бели пелети.

Алвента 150 mg: непрозрачни, кафяво-оранжеви, твърди желатинови капсули с удължено освобождаване, съдържащи бели до почти бели пелети.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

За лечение на тежки депресивни епизоди.

Превенция на релапс след овладяване на първоначалния депресивен епизод или превенция



на рецидив на следващи депресивни епизоди.  
Лечение на социално тревожно разстройство (SAD).  
Лечение на генерализирано тревожно разстройство (GAD).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Алвента трябва да се приема с храна. Капсулите трябва да се погълчат цели, не трябва да се разполовяват, разтрошават, сдъвкват или разтварят във вода. Алвента трябва да се приема еднократно дневно, за предпочитане в едно и също време на деня, сутрин или вечер.

Когато на пациента се променя терапията, от таблетки венлафаксин с незабавно освобождаване на Алвента, дозировката на последния трябва да се съобрази с общата дневна доза (mg/дн.) на таблетките венлафаксин с незабавно освобождаване. Тази доза може да бъде коригирана съобразно индивидуалните нужди на пациента.

### Тежък депресивен епизод

Ефективната доза за лечение на депресия обикновено е между 75 mg и 225 mg. Лечението трябва да започне със 75 mg еднократно дневно. Първите ефекти настъпват след 2-4 седмична терапия със стандартни адекватни дози. Ако клиничният отговор е незадоволителен, дозата може да се повиши на 150 mg, а след това и на 225 mg. Пациентите, които не отговарят на това лечение, могат да се повлияят от по-високи дози до 375 mg, въпреки, че опитът от приложението на високи дози е ограничен. При всички случаи високите дози трябва да се назначават под внимателно наблюдение. Дозите трябва да се повишават в интервали от около 2 седмици или повече, с поне 4 дневен интервал между всяко повишаване. Ако няма отговор след 2-4 седмично лечение, няма смисъл от продължаване на лечението.

### Лечение на генерализирано тревожно разстройство и социална фобия

Препоръчителната доза е 75 mg еднократно дневно. При пациентите, които не отговарят адекватно на дозата от 75 mg, дозата може да се повиши до 150 mg еднократно дневно. При необходимост дневната доза може да се повиши на 225 mg. Дозировката може да се повиши на интервали от 2 седмици или повече, с поне 4 дневен интервал между всяко повишаване.

### Специфични групи

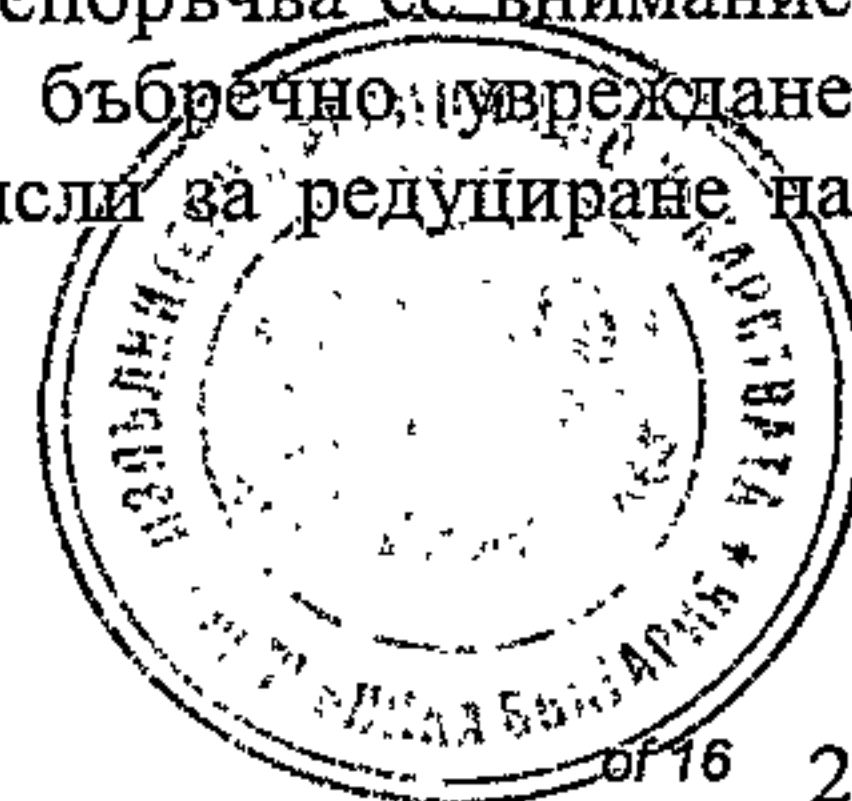
При пациентите с увредена бъбречна или чернодробна функция се препоръчва редуциране на дозата.

Лечението трябва да започне с таблетки венлафаксин с незабавно действие, предвид определяне на най-подходящата доза.

### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или пациенти на хемодиализа, дозата трябва да се редуцира с 50%. Препоръчва се внимание когато Алвента се назначава на пациенти с леко да умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30-80 ml/min) като може да се помисли за редуциране на дозата.

### Чернодробно увреждане



При пациенти с умерено чернодробно увреждане общата дневна доза трябва да се редуцира с 50%. Дозировката трябва да се съобрази с индивидуалния отговор, при някои пациенти дозата трябва да се редуцира с повече от 50%.

Няма данни за приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане, но се препоръчва повишено внимание и трябва да се обмисли намаляване на дозата с повече от 50%.

Трябва да се прецени потенциалната полза срещу риска от лечението при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### *Пациенти в напреднала възраст и пациенти със сърдечносъдово заболяване /хипертония*

При пациенти в напреднала възраст и такива със сърдечносъдово заболяване / хипертония се препоръчва лечението да започне с най-ниската ефективна доза. Когато се изисква повишаване на дозата за индивидуализиране на дозата, пациента трябва внимателно да се проследява.

#### *Деца и юноши*

Ефикасността и безопасността на венлафаксин не са доказани при пациенти под 18 годишна възраст, затова Алвента не трябва да се използва при тази група пациенти (виж раздел 4.4).

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

Прието е, че при остър стадий на тежък депресивен епизод се налага провеждането на постоянно лечение в продължение на няколко месеца или по-дълго. Алвента е показала ефективност при продължително лечение (до 12 месеца).

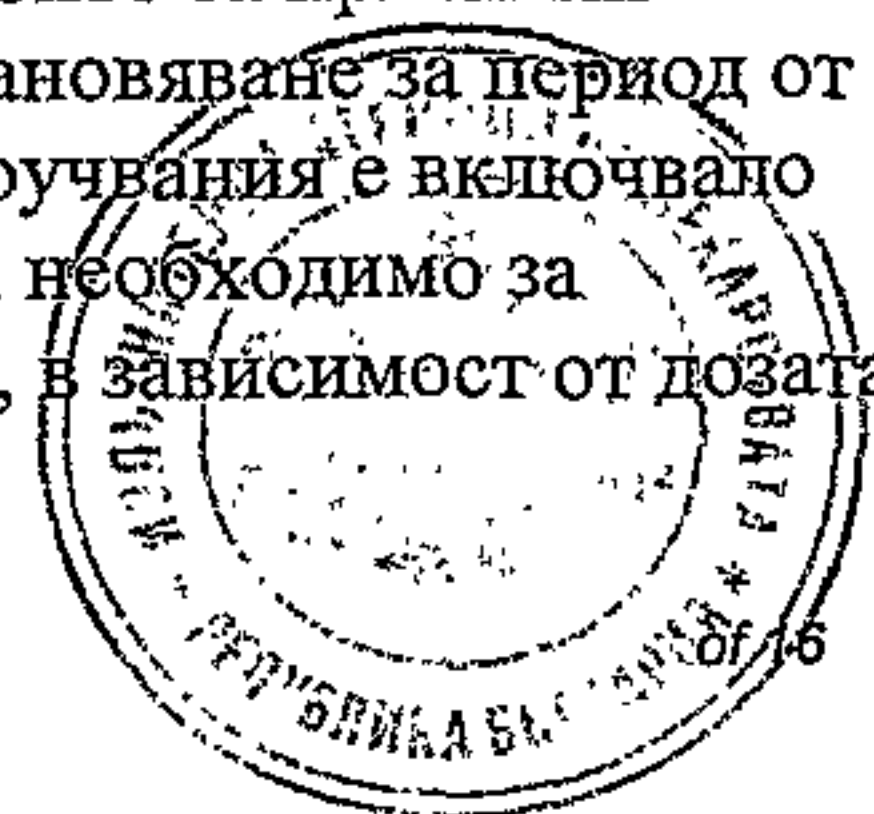
Ако отговора на пациента е задоволителен, лечението трябва да продължи със същата доза поне 4 седмици. Впоследствие, обикновено дозата може да се понижи (например наполовина), като това не трябва да доведе до повторна поява на симптомите. За предпочитане е лечението на депресията да продължи до пълно изчезване на симптомите, което се достига за 4-6 седмично лечение и тогава да започне спиране на лечението с постепенно понижаване на дозите.

При проведените клинични проучвания венлафаксин ефективно е предотвратявал влошаване на състоянието, повторна поява на болестта или обостряне на последващи епизоди при пациенти, отговарящи на лечението с венлафаксин по време на индекс епизода.

Ползата от продължителна терапия с Алвента трябва да се преценява периодически.

#### *Спиране на лечението*

Известно е, че при спиране на приема на антидепресанти могат да възникнат симптоми на отнемането. Затова се препоръчва спирането на лечението да става постепенно и под наблюдение, ако то е продължило по-дълго от една седмица, предвид да се минимизира риска от възникване на симптоми на отнемането. За пациентите, които са приемали Алвента по-дълго от 6 седмици се препоръчва постепенно преустановяване за период от 2 седмици. Постепенното намаляване на дозата при клиничните проучвания е включвало редуциране на дозата със 75 mg в интервал от 1 седмица. Времето, необходимо за редуциране на дозата може да е различно при отделните пациенти, в зависимост от дозата



и продължителността на лечението. Ако се появят нежелани симптоми след понижаване на дозата или при спиране на лечението трябва да се обмисли връщане към предишната доза. Впоследствие може да се започне с повторно намаляване на дозата, но в по-малка степен.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към венлафаксин или към някои от помощните вещества.

Алвента не трябва да се предписва едновременно с моноамино-оксидазни инхибитори (МАО) (като изокарбосазид, фенелзин, транилципромин, включително обратимите инхибитори на МАО като моклобемид) или за период най-малко от 14 дни след прекратяване на терапията с МАО инхибитори. Трябва да се спазва периода на изчистване от поне 7 дни когато лечението на пациента се променя от Алвента към лечение с МАО инхибитори.

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

#### Употреба при пациенти под 18 годишна възраст (деца и подрастващи)

Алвента не трябва да се използва за лечение на пациенти под 18 годишна възраст (деца и юноши). Суицидно поведение (опит за самоубийство и самоубийствени мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са били наблюдавани по-често в клинични изпитвания при деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, отколкото при тези лекувани с плацебо. В случай че, поради клинична нужда, все пак бъде взето решение за лечение, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на суицидни симптоми. В допълнение липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, по отношение на растежа, половото съзряване и познавателното и поведенческо развитие

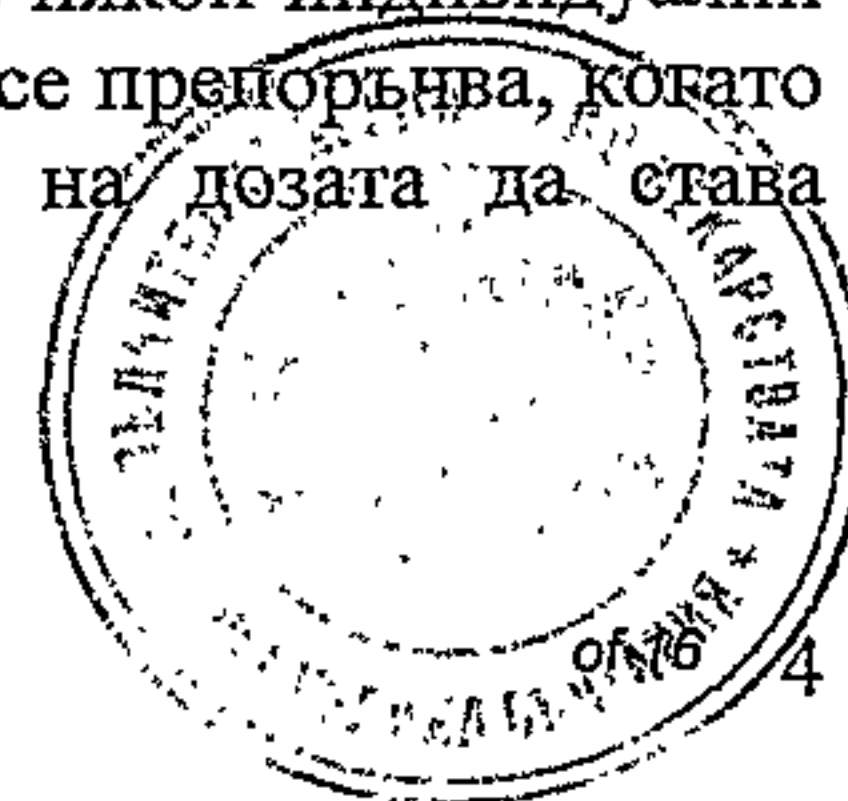
#### *Диабетици*

При пациентите страдащи от диабет, лечението с SSRI/SNRI може да повлияе върху глюкозния контрол. Дозата на инсулина и/или пероралните антидиабетици може да се наложи да бъде коригирана.

#### *Симптоми на отнемането след прекратяване на лечението*

Въпреки, че антидепресантите не водят до реална зависимост често след внезапно прекъсване на лечението след продължителен прием възникват различни симптоми на отнемането. (виж раздел 4.8).

Рискът от симптомите на отнемането може да бъде повлиян от различни фактори включващи периода на лечение и дозировка, а също и степента на редуциране на дозата. Има съобщения за замаяване, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и неспокойни сънища), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и нарушения на зрението. Те обикновено възникват през първите няколко дни след спиране на лечението, но има съобщения и за такива симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали доза. Най-общо тези симптоми са ограничени и обикновено изчезват за 2 седмици като в някои индивидуални случаи може да продължат по-дълго (2-3 месеца или повече). Затова се препоръчва, когато не се изисква по нататъшно лечение с Алвента, намаляването на дозата да става постепенно (виж раздел 4.2 и раздел 4.8).



### *Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване*

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значителна ремисия. Тъй като може да не се появи подобрене през първите няколко седмици на лечение или по-дълго, пациентите трябва да се наблюдават внимателно до настъпване на такова подобрене. Общият клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се увеличи в ранните стадии на възстановяване.

Останалите психични състояния, при които Алвента се предписва също могат да се свържат с повишен риск от суицидни събития.

Освен това, тези състояния могат да са засилени при тежък депресивен епизод. Същите предпазни мерки които се съблюдават при пациентите, които се лекуват от тежък депресивен епизод трябва да се съблюдават и при пациентите с други психични заболявания.

Известно е, че пациентите с анамнеза за суицидно-свързани събития и болни със значителна степен на суицидни намерения преди началото на лечението са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. При мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични заболявания се установи повишен риск за суицидно поведение при пациентите под 25-годишна възраст, приемащи антидепресанти, в сравнение с тези на плацебо.

Внимателното проследяване на пациентите, най-вече на тези с висок риск, трябва да съпътства медикаментозната терапия, особено в началото на лечението и при промяна на дозата. Пациентите (и тези, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупреждавани за необходимостта от наблюдение по отношение на всяко едно влошаване на клиничните симптоми, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и от незабавно търсене на медицинска помощ при поява на такива симптоми.

### *Акатизия /психомоторно безпокойство*

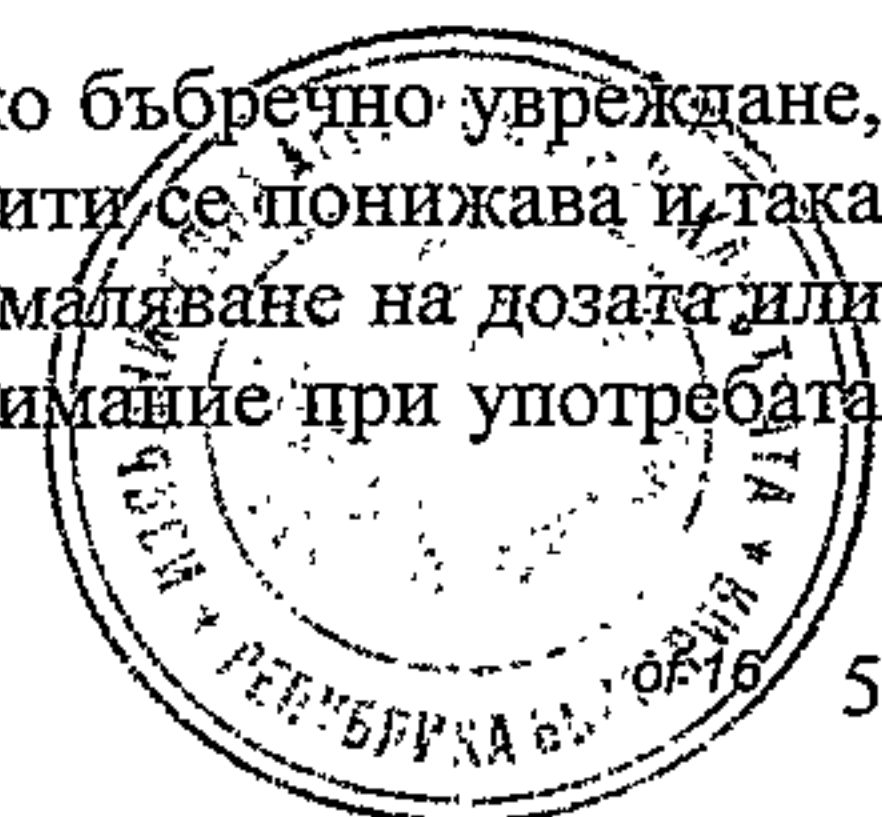
Използването на SSRI/SNRI се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се съответно с неприятно или стресово неспокойство и необходимост от движение, често придружено от невъзможност да се седи или стои неподвижно. Това най-често може да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, при които се развият тези симптоми повишаването на дозата трябва да се ограничи.

При малък брой пациенти с емоционална нестабилност, които получават антидепресанти, включително и венлафаксин, се съобщава за мания или хипомания. Както при всички останали антидепресанти, Алвента трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания.

Много рядко може да възникнат гърчове. Повишено внимание се изисква когато се лекуват пациенти с епилепсия или органичен мозъчен синдром.

При необходимост трябва да се изиска консултация с невролог. Лечението с Алвента трябва да се преустанови при пациенти, които получават гърчове.

При пациенти с чернодробна цироза и пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане, бъбречния клирънс на венлафаксин и на неговите активни метаболити се понижава и така времето на полуживот се удължава. В тези случаи е необходимо намаляване на дозата или удължаване на дозовия интервал. При тези пациенти се изисква внимание при употребата



на Алвента както е при употребата на другите антидепресанти.

Има няколко спонтанни съобщения за SIADH (синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон) за лекарствения продукт след пускането му на пазара, при пациенти в напреднала възраст, които са лекувани с венлафаксин. Въпреки, че има съобщенията по време на лечението с венлафаксин, връзката им с лечението с венлафаксин е неизвестна. Има редки съобщения за хипонатриемия във връзка с лечението с антидепресанти, включително лечение със селективни серотонинови антидепресанти. Пациентите в старческа възраст и пациенти, използващи диуретици или дехидратирани, поради някаква друга причина, пациенти, изискват повишено внимание. Има съобщения за редки случаи на хипонатриемия, свързана с лечение с венлафаксин, най-вече при пациенти в старческа възраст. Състоянието се подобрява след спиране на приема на лекарствения продукт.

Внимателно назначаване и редовно и акуратно мониториране са необходими при употребата на венлафаксин при пациенти в старческа възраст, най-вече такива, които използват диуретици или пациенти, които по една или друга причина имат намален обем течности.

Внимателно дозиране и редовна проверка се изисква при следните случаи:

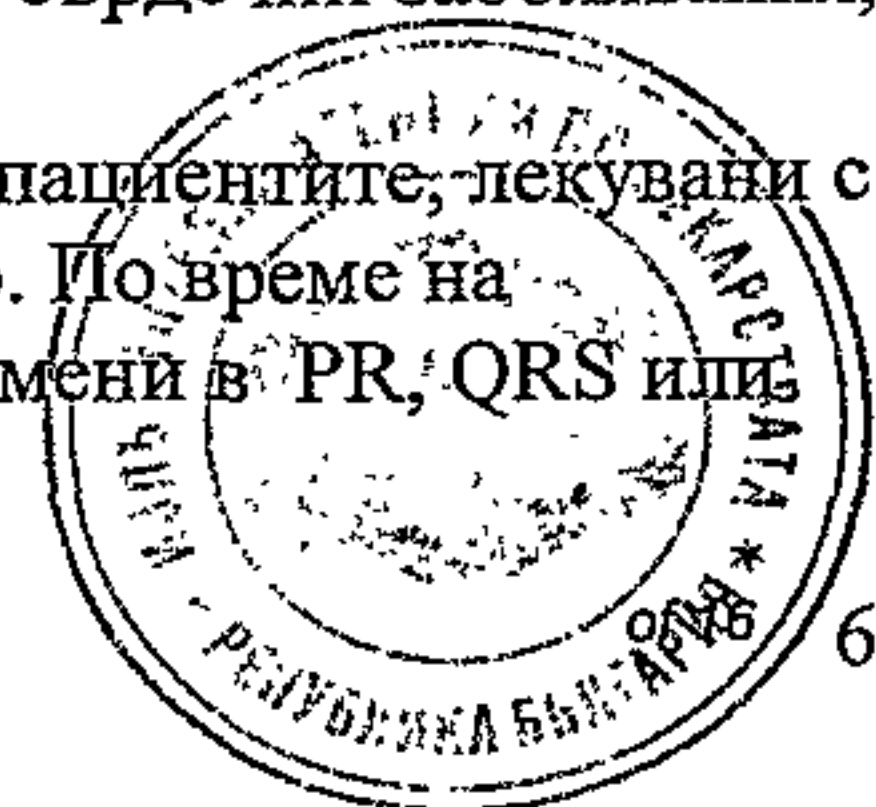
- Микционни нарушения (напр. простатна хипертрофия въпреки, че този проблем е незначителен, тъй като венлафаксин има съвсем слаб антихолинергичен ефект),
- Тесноъгълна глаукома, повишено вътреочно налягане (вероятността от свързани с това проблеми е малка, тъй като венлафаксин упражнява слабо антихолинергично действие);
- Хипо- или хипертония;
- Сърдечни заболявания като проводни нарушения, ангина пекторис и наскоро прекаран инфаркт на миокарда във връзка с който трябва да се предприемат стандартни предпазни мерки. Внимание се изисква и при едновременно приемане с други лекарствени продукти.

#### *Сърдечносъдови заболявания, повишено или ниско кръвно налягане*

Има съобщения, от проведените клинични проучвания, за често повишаване на кръвното налягане, което е дозозависимо, най-вече при пациенти, които получават дневни дози по-високи от 200 mg. Продължителното повишаване на кръвното налягане може да има нежелани последици. Затова се препоръчва редовно измерване на кръвното налягане при пациенти, които получават венлафаксин. При пациенти, при които възникне продължително повишаване на кръвното налягане (тежка и неконтролирана хипертония) докато получават венлафаксин трябва да се обмисли или намаляване на дозата или спиране на лечението. Повишаване на сърдечната честота може да възникне най-вече при прием на високи дози. Повишено внимание се изисква при пациенти, при които основното заболяване може да се влоши при увеличаване на сърдечната честота.

Има съобщения за значителни абнормни промени в кръвното налягане (хипер- и хипотония) и сърдечната проводимост, предимно при пациенти в старческа възраст, с възможна връзка между венлафаксин и острия миокарден инфаркт. По тази причина венлафаксин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с остър инфаркт на миокарда, остро мозъчно-съдово заболяване или други доказани сърдечни заболявания, при които може да се увеличи риска от камерни аритмии.

Значими електрокардиографски данни са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с венлафаксин в сравнение с 0,7% от пациентите, получавали плацебо. По време на клинични проучвания, в редки случаи, са наблюдавани значими промени в PR, QRS или



QTc (коригиран QT) интервали при пациенти, лекувани с венлафаксин.

При плацебо контролирани клинични проучвания е наблюдавано клинично значимо повишаване на стойностите на серумния холестерол при 5.3% от пациентите, получаващи венлафаксин поне 3 месеца и при 0 % от пациентите, получаващи плацебо.

При поява на хиперхолестеролемия трябва да се обсъди промяна на терапията към друг антидепресант.

При лечение на биполарна депресия съществува риск за пациентите да развият мания и в този случай трябва да обмисли прекратяване на лечението. Липсва опит за лечение с този лекарствен продукт на пациенти с шизофрения.

Пациентите, получаващи венлафаксин може да имат повишен риск от кървене от страна на кожата и лигавиците. Алвента трябва да се използва с внимание при пациенти със склонност към подобно кървене.

Лечението с Алвента трябва да се прекрати при поява на обрив, уртикария или алергична реакция от какъвто и да било тип.

Алвента съдържа захароза. Пациентите с вродена непоносимост към захари, глюкозно-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтозна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

##### *Моноамино оксидазни инхибитори*

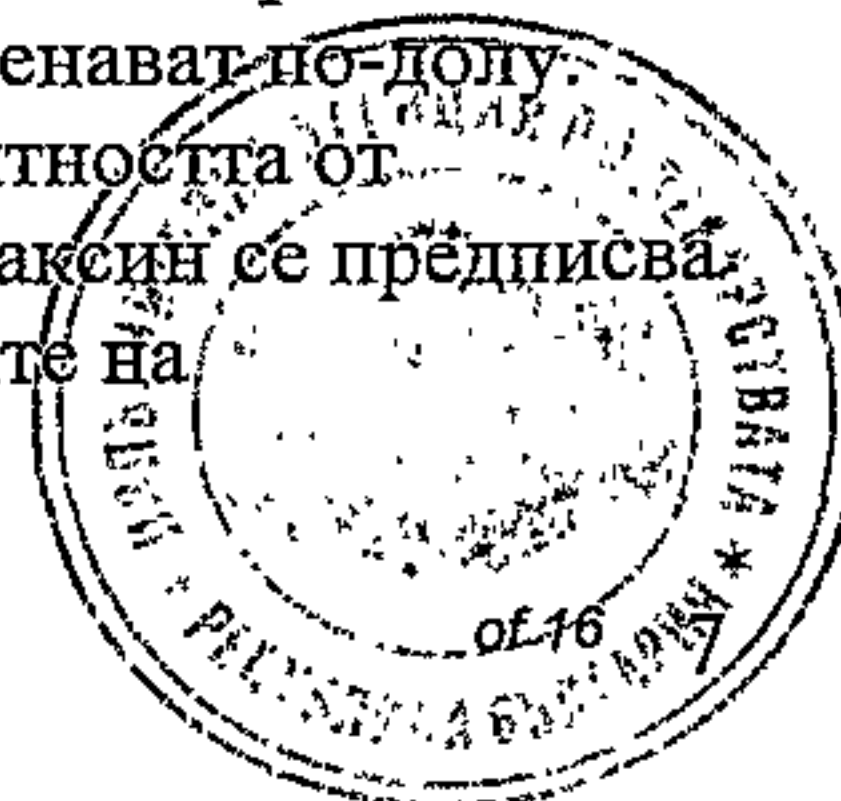
Алвента не трябва да се използва едновременно с MAO инхибитори. Има съобщения за нежелани реакции, някои тежки и фатални, при започване на лечението с венлафаксин твърде скоро след спиране на лечение с MAO инхибитори и когато лечението с MAO инхибитори е започвано скоро след спиране на лечението с венлафаксин. Наблюдавани са следните нежелани реакции: тремор, миоклонус, обилно потене, гадене, повръщане, топли вълни, вертиго, хипертермия, подобна на тази при невролептичен малигнен синдром серотонинов синдром, епилептични припадъци и смърт.

Комбинирането на венлафаксин със селективни серотонинови инхибитори на обратното захващане (SSRIs)/MAO-инхибитори може, макар и много рядко, да причини симптоми характеризирани с хипертермия, мускулна ригидност, миоклонус, автономна нестабилност, промяна в съзнанието и тежки случаи на делир и кома.

Затова Алвента не трябва да се използва едновременно с MAO инхибитори и трябва да изминат поне 14 дни от спиране на лечението с MAO инхибитори. При преминаване от Алвента към лечение с MAO инхибитори трябва да се спазва интервал от 7 дни. При започване на лечение с венлафаксин 14 дни след спиране на MAO инхибитор, се препоръчва да се започне с еднократна доза от таблетки по 37,5 mg през първите няколко дни.

Няма системни проучвания по отношение на риска от употреба на Алвента в комбинация с други лекарствени продукти, които проявяват активност по отношение на централната нервна система с изключение на лекарствените продукти, които се споменават по-долу.

Въз основа на известния механизъм на действие на венлафаксин и вероятността от серотонинов синдром се препоръчва повишено внимание когато венлафаксин се предписва едновременно с лекарствени продукти, които влияят върху трансмитерите на



серотониновата нервна система (напр. триптан или селективни серотонинови инхибитори на обратното захващане (SSRIs)).

*Индинавир:* При фармакокинетично проучване, едновременното приложение с венлафаксин води до 28% понижаване на AUC и с 36% на  $C_{max}$  на индинавир. Индинавир не оказва влияние върху фармакокинетиката на венлафаксин или *O*-дезметил венлафаксин (ODV). Клиничната значимост на това взаимодействие е неизвестно.

#### *Литий, диазепам, алкохол*

Не са наблюдавани взаимодействия при здрави доброволци след приложение на единична доза литий, диазепам и етанол по време на лечение с венлафаксин. Обаче, както при всички останали лекарствени продукти, действащи върху ЦНС, пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват употребата на алкохол докато приемат Алвента.

#### *Халоперидол*

Когато венлафаксин се дава в равновесни концентрации, едновременното перорално приложение на халоперидол води до понижаване на общия бъбречен клирънс на халоперидола, което води до повишаване на AUC и повишаване на  $C_{max}$  на халоперидола. Времето на полуживот остава непроменено. Механизма на тази находка е неизвестен.

#### *Имипрамин/дезипрамин*

Венлафаксин не повлиява метаболизма на имипрамин и неговия метаболит 2-хидрокси-имипрамин въпреки, че общия бъбречен клирънс на 2-хидрокси-имипрамин е бил намален и AUC и  $C_{max}$  са били повишени с приблизително 35% при дезипрамин.

#### *Циметидин*

Циметидин потиска метаболизма при първо преминаване на венлафаксин, но няма особено влияние върху образуването или елиминирането на *O*-дезметил венлафаксин (ODV), който се намира в по-голямо количество в системното кръвообръщение. По тази причина не се изисква коригиране на дозата когато Алвента се предписва едновременно с циметидин. При пациенти в напреднала възраст или при пациенти с чернодробна дисфункция взаимодействието може да бъде по-изразено и затова при тези пациенти е показано клинично проследяване когато Алвента се предписва с циметидин.

#### *Електроконвулсивна терапия (ECT)*

Има малък клиничен опит от едновременното приложение на венлафаксин и електрошокова терапия (ECT). Тъй като има съобщения за повишена гърчова активност по време на едновременна употреба на SSRIs, се изисква повишено внимание.

#### *Клозатин*

Има съобщения за повишаване на нивата на клозатин и свързани с това нежелани реакции, включително и гърчове след прибавяне на венлафаксин към терапията.

*Рисперидон:* Фармакокинетичния профил на активния рисперидон и на неговия метаболит 9-хидрокси-рисперидон не се повлиява от венлафаксин, въпреки, че AUC на рисперидон се повишава с приблизително 32%.

Алвента трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с лекарствени продукти, при които има риск от засилване на кръвенето като антикоагуланти, производни на салициловата киселина и нестероидни





противовъзпалителни/ противоревматични лекарствени продукти (NSAID).

### *Варфарин*

Удължаване на протромбиновото време, парциално тромбoplastиново време или време на съсирване (INR) са съобщавани когато венлафаксин е даван на пациенти, приемащи варфарин.

Ефикасността и безопасността на венлафаксин когато се използва едновременно с лекарствени продукти за намаляване на теглото, включително фентермин, не са проучени. Не се препоръчва едновременното приложение на венлафаксин и лекарствени продукти за редуциране на тегло. Венлафаксин не е показан за намаляване на тегло като монотерапия или в комбинация с други лекарствени продукти.

### *Активни вещества, които се метаболизират чрез цитохром P450 изоензими*

Проведените *in vitro* проучвания показват, че венлафаксин се метаболизира главно в черния дроб чрез изоензима CYP2D6 до O-дезметил венлафаксин и чрез изоензима CYP3A3/4 до N-дезметил венлафаксин. Взаимодействие между венлафаксин и лекарствените продукти, които потискат метаболизма на CYP2D6 не може да се изключи. Поради тази причина се изисква повишено внимание когато Алвента се предписва едновременно с лекарствени продукти, които са CYP2D6-ензимни инхибитори (напр. хинидин, пароксетин, флуоксетин, перфеназин, халоперидол, левомепромазин). Тъй като е възможно венлафаксин конкурентно да инхибира метаболизма на други активни вещества, които се метаболизират чрез CYP2D6, венлафаксин трябва да се прилага внимателно при комбинирането му с такива активни вещества, тъй като плазмената им концентрация може да се повиши.

CYP2D6-полиморфизъм трябва да се има предвид когато се предписва венлафаксин.

Високи нива на венлафаксин могат да се очакват при пациенти, които имат бавен CYP2D6-метаболизъм (7 % от населението на Европа). В допълнение, едновременното приемане на CYP3A3/4-ензимен инхибитор (напр. кетоназол, итраконазол, ритонавир) може да доведе до повишаване на нивата на венлафаксин поради метаболитно взаимодействие.

Проучванията показват, че венлафаксин е инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не инхибира CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19 *in vitro*. Това е било потвърдено от *in vivo* проучвания със следните активни вещества: алпразолам (CYP3A4), кофеин (CYP1A2), диазепам (CYP3A4 и CYP2C19) и толбутамид (CYP2C9).

*Метопролол*: При петдневно фармакокинетично проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приемане на венлафаксин (по 50 mg всеки 8 часа) и метопролол (100 mg дневно) е показало от 30% до 40% увеличаване на плазмените нива на метопролол. Въпреки това, плазмената концентрация на хидрокси-метопролол остава непроменена. Клиничното значение на това взаимодействие е неизвестно. Метопролол не повлиява фармакокинетичния профил на венлафаксин и O-дезметил венлафаксин (ODV).

## 4.6 Бременност и кърмене

### Бременност



Данните от ограничен брой бременни не показват нежелани реакции на венлафаксин върху бременността или здравето на плода. Високи концентрации на венлафаксин са открити в амниотичната течност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск при хората е неизвестен. Венлафаксин не трябва да се използва по време на бременност освен когато ползата за майката превишава риска за плода. Когато венлафаксин се използва продължително време преди раждането може да се развият симптоми на отнемането в неонаталния период.

#### Кърмене

Венлафаксин и неговите активни метаболити се екскретират в майчината кърма. Ефекта върху бебето не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с венлафаксин, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с венлафаксин за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Алвента повлиява слабо или умерено способността за шофиране и работа с машини. Това трябва да се има предвид преди извършване на дейност, изискващи специална бдителност и концентрация, като шофиране и работа с опасни машини.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Често е трудно да се определи със сигурност кои симптоми се дължат на депресията и кои са нежелани лекарствени реакции в резултат от лечението.

Появата на много от тези нежелани реакции е дозозависима.

Честотата се определя като:

много чести ( $\geq 1/10$ ),

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),

редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ),

много редки ( $< 1/10000$ ) или с неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни).

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

редки: тромбцитопения.

много редки: кръвна дискразия (гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и неутропения и панцитопения).

#### *Нарушения на имунната система*

нечести: хипер- фотосензитивност,

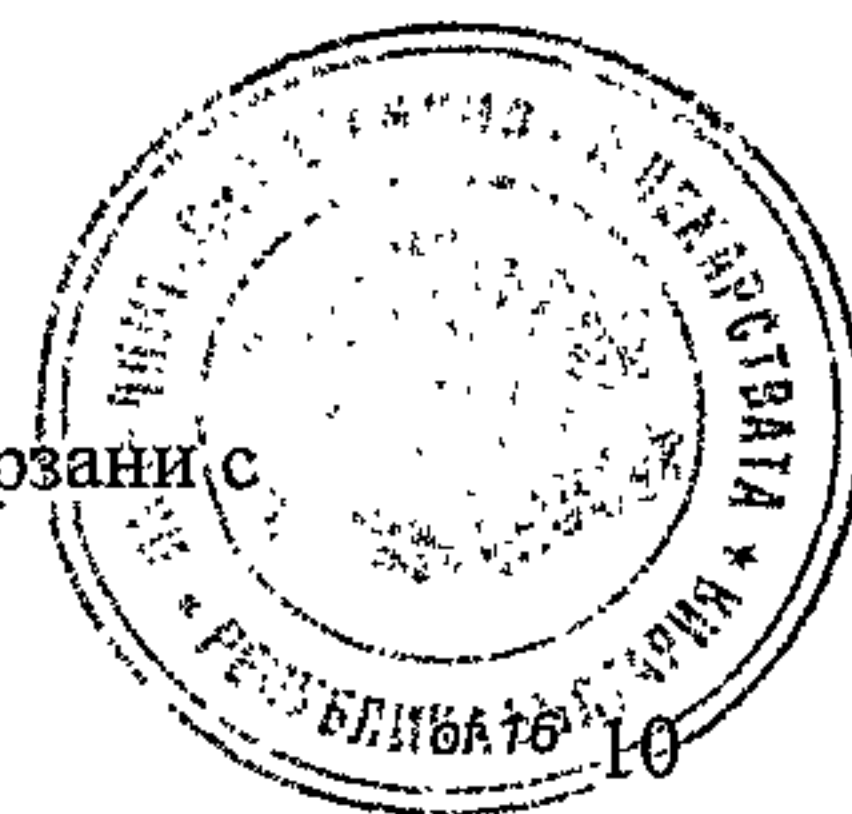
много редки: анафилаксия.

#### *Ендокринни нарушения*

много редки: повишаване на стойностите на пролактин.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

чести: повишаване на серумните стойности на холестерола (най-вече свързани с



продължително лечение, а също и при използването на високи дози), остслабване.  
нечести: хипонатриемия, увеличаване на теглото.  
редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

#### *Психични нарушения*

чести: безсъние, сънливост, нервност, агресивност, неспокойни сънища, нарушения в оргазма (при мъже),  
нечести: апатия, халюцинации, нарушения в оргазма (при жени), възбуда.  
редки: мания или хипомания.  
много редки: объркване (делир), има съобщения за суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с венлафаксин или скоро, след спиране на лечението (виж раздел 4.4).

#### *Нарушения на нервната система*

чести: замайване, главоболие, повишаване на мускулния тонус, парестезия, седация, тремор.  
нечести: миоклонус.  
редки: серотонинов синдром, невролептичен малигнен синдром (NMS), припадък, акатизия.  
много редки: екстрапирамидни реакции (включващи дистония и дискинезия), късна дискинезия.

#### *Нарушения на очите*

чести: нарушения на акомодацията, мидриаза, зрителни смущения.  
много редки: тесноъгълна глаукома.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

нечести: тинитус.

#### *Сърдечни нарушения*

нечести: аритмии (включително тахикардия).  
много редки: удължаване на QT и QRS интервала, камерно трептене, камерна тахикардия (включително „torsade de pointes”), сърдечна декомпенсация, сърдечна недостатъчност.

#### *Съдови нарушения*

чести: хипертония, вазодилатация (най-често топли вълни), ехимоза, кървене от лигавиците.  
нечести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп.  
редки: хеморагия (включително церебрална хеморагия), гастро-интестинално кървене.

#### *Дихателни, торакални и медиастинални нарушения*

чести: прозяване.  
Много редки: белодробна еозинофилия със симптоми като диспнея, болка в гърдите.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

чести: намален апетит, анорексия, запек, гадене, повръщане, сухота в устата, диспепсия.  
нечести: несъзнателно скърцане със зъби, промяна във вкусовите усещания, диария.  
много редки: панкреатит.

#### *Хепато-билиарни нарушения*



нечести: абнормени резултати при изследване на чернодробната функция.  
редки: хепатит.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

чести: изпотяване (включително нощно изпотяване).

нечести: дерматит, алопеция, реакции на свръхчувствителност, обрив.

много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, сърбеж, пруритус, уртикария.

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан*

Много редки: рабдомиолиза.

#### *Бъбречни и уринарни нарушения*

чести: уринарни нарушения (най-често затруднения в уринирането).

нечести: ретенция на урината.

#### *Нарушения на половата система и гърдите*

чести: нарушения на еякулацията, еректилна дисфункция, понижено либидо.

нечести: менорагия.

#### *Общи нарушения и състояния на мястото на приложение*

чести: слабост/умора, астения.

#### *Лабораторни изследвания*

редки: удължено време на кръвене.

При клиничните проучвания, проведени при деца има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции с честота подобна на тази при възрастните пациенти: коремна болка, възбуда, анорексия, отслабване, повишаване на кръвното налягане и серумния холестерол, диспепсия, ехимоза, кръвене от носа и миалгия.

Симптоми на отнемането са наблюдавани при пациенти с депресия както и при пациенти с генерализирано тревожно разстройство или социално тревожно разстройство. Съществува връзка между внезапно спиране, намаляване на дозата или постепенно намаляване на дозата и появата на нови симптоми. Честотата на тези симптоми се повишава с увеличаване на дозата и с продължителното приемане на лекарствения продукт. Има съобщения за замайване, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електричен шок), нарушения на съня (включително безсъние и неспокойни сънища), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Обикновено те възникват през първите няколко дни от прекратяване на терапията, но има и много редки съобщения за подобни симптоми при пациенти, които неволно са пропуснали доза. Обикновено тези симптоми са ограничени и най-често изчезват за 2 седмици, въпреки, че при някои индивидуални случаи те могат да продължат по-дълго (2-3 месеца или повече). По тази причина се препоръчва когато не е необходимо по нататъшно лечение с Алвента да се пристъпи към постепенно намаляване на дозата (виж раздел 4.2 и раздел 4.4.).

## **4.9 Предозиране**



Данните след пускане на пазара включват фатални съобщения за пациенти, които инцидентно са приели свръхдоза венлафаксин едновременно с алкохол и/или други лекарствени продукти.

Симптомите, съобщавани след предозиране включват промени в степента на съзнание (от сънливост до кома), а също и възбуда, гастроинтестинални нарушения като повръщане, диария, тремор, електрокардиографски промени (ECG) (удължаване на QT интервала, бедрен блок, QRS удължаване), синусова и камерна тахикардия, брадикардия, хипотония или (лека) хипертония и епилептични припадъци.

Лечение при предозиране: трябва да се осигури адекватен въздушен път, приток на кислород и вентилация. След скорошно приемане на голямо количество може да се извърши стомашна промивка или приемане на активен въглен в комбинация с натриев сулфат. По нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично. Препоръчва се контролиране на сърдечния ритъм и жизнените показатели.

Предизвикване на повръщане не се препоръчва поради риск от аспирация. Не е известно форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията и обменната трансфузия да имат ефект при предозиране.

## 5. фармакологични свойства

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти.

АТС код: N06 AX16

#### Механизъм на действие:

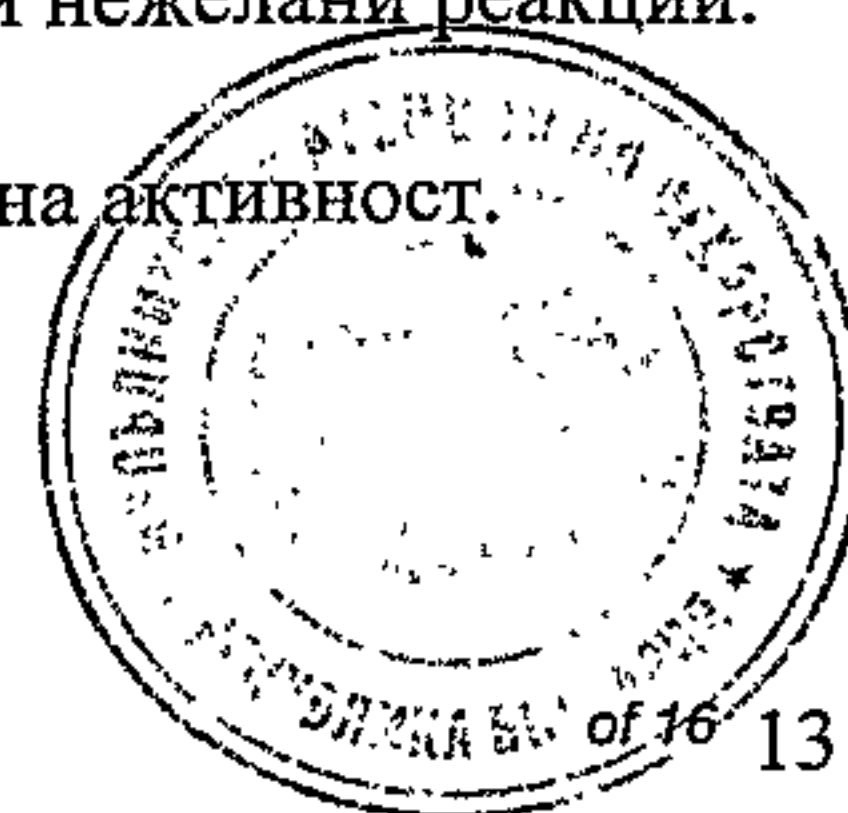
Венлафаксин е структурно нов антидепресант, който химически не принадлежи към трицикличните, тетрацикличните или другите налични антидепресанти. Той е рацемат с два активни енантиомера.

Механизма на антидепресивното действие на венлафаксина при хората е свързан с потнциране на невротрансмитерната активност на централната нервна система. Предклиничните проучвания показват, че венлафаксин и неговия основен метаболит О-дезметил венлафаксин (ODV) са мощни инхибитори на обратното поемане на серотонина и норадреналина. Венлафаксин слабо инхибира обратното поемане на допамина. Проучвания при животни показват, че трицикличните антидепресанти при продължително приложение могат да намалят чувствителността на  $\beta$ -адренергичните рецептори. За разлика от тях, венлафаксин и

О-дезметил венлафаксин (ODV) понижават чувствителността на  $\beta$ -адренергичните рецептори както при единична (еднократна доза), така и при продължителна употреба. Венлафаксин и ODV имат много сходен ефект по отношение на цялостното им въздействие върху обратното захващане на невротрансмитерите.

При проведените *in vitro* проучвания при плъхове е установено, че венлафаксин не притежава афинитет към мускариновите холинергични,  $H_1$ -хистаминергични или  $\alpha_1$ -адренергични рецептори. Фармакологичната активност спрямо тези рецептори би могла да се свърже с различни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани и при други антидепресанти като антихолинергични, седативни и сърдечносъдови нежелани реакции.

Венлафаксин не притежава моноамино оксидазна (MAO) инхибиторна активност.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

Най-малко 92% от приетата перорално еднократна доза венлафаксин се резорбира. Абсолютната бионаличност на венлафаксин е приблизително 45%. След приложение на Алвента, пикова плазмена концентрация на венлафаксин и ODV се достига в рамките на  $6.0 \pm 1.5$  и  $8.8 \pm 2.2$  часа, респективно. Степента на абсорбция на венлафаксин от Алвента е по бавна от степента на елиминиране. Времето на полуживот на таблетките с удължено освобождаване е  $15 \pm 6$  часа и степента на абсорбция е ограничена.

### *Разпределение*

Венлафаксин и О-дезметил венлафаксин се свързват с плазмените протеини съответно 27% и 30%.

### *Метаболизъм*

Венлафаксин се метаболизира активно при първо преминаване през черния дроб, главно чрез CYP2D6 до основния метаболит ODV. Венлафаксин се метабоизира също и до N-дезметил венлафаксин като се катализира от CYP3A3 и CYP3A4 и до други метаболити с по-малко значение. При CYP2D6 слаби метаболизатори, се достига 2-3 пъти по-висока експозиция на венлафаксин и 2-3 пъти по-ниска експозиция на активния метаболит ODV.

### *Екскреция*

Венлафаксин се елиминира основно чрез метаболизиране. Плазмения клирънс на венлафаксин е 1.3 L/h/kg, а на активния метаболит ODV е 0.4 L/h/kg. Благодарение на неговия дълъг абсорбционен полуживот, времето на полуживот на Алвента е 15 часа и по този начин е по-дълъг от неговия истински полуживот от 5 часа (ODV 11 часа). Венлафаксин и неговите метаболити се екскретират предимно чрез бъбреците. Приблизително 87% от венлафаксина се открива в урината до 48 часа като непроменен венлафаксин, неконюгиран или конюгиран ODV или други метаболити с по-малко значение.

### Специални пациенти

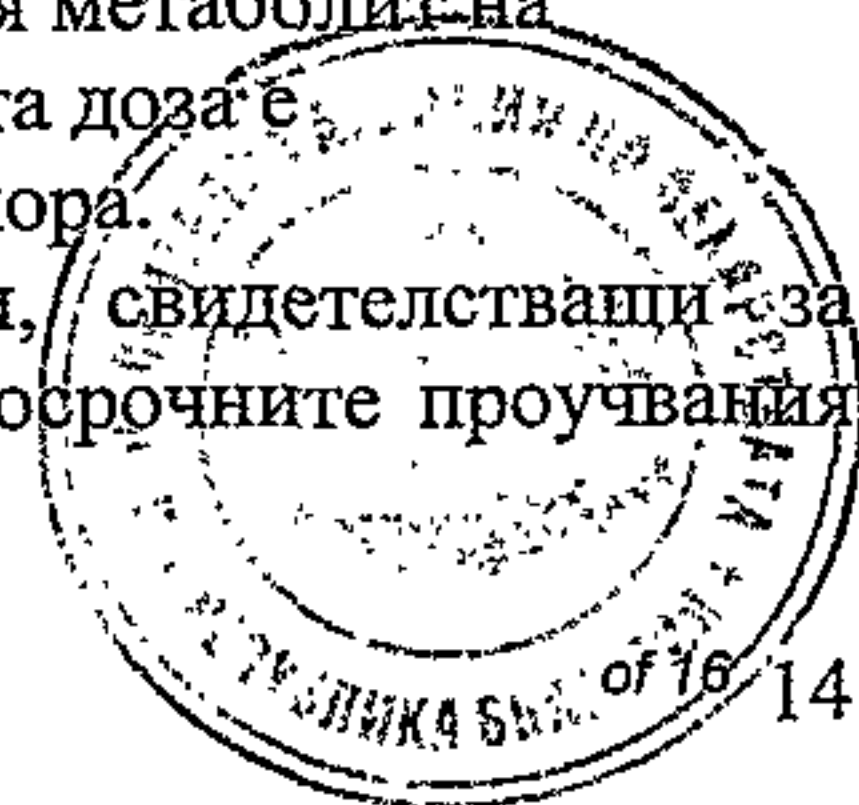
Възрастта и пола не повлияват значително фармакокинетиката на венлафаксин. Не е наблюдавано кумулиране на венлафаксин или ODV при продължително приложение при здрави доброволци.

Времето на полуживот на венлафаксин и неговия активен метаболит О-дезметил венлафаксин (ODV) се повишава при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане.

Приемането на Алвента с храна не повлиява абсорбцията на венлафаксин или на последващото образуване на ODV.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване, в което мъжки и женски плъхове получават основния метаболит на венлафаксин (ODV) е наблюдаван намален фертилитет. Приложената доза е приблизително 2-3 пъти терапевтичната доза от 225 mg/дневно при хора. Венлафаксин и неговите основни метаболити не дават данни, свидетелстващи за мутагенност при хора при проведените екстензивни тестове. Дългосрочните проучвания



при плъхове и мишки не дават данни за канцерогенност. В проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци няма данни за тератогенност, но са наблюдавани ембриотоксични ефекти при плъхове. Установени са понижаване теллото на фетусите и увеличаване на мъртвите раждания и смъртността на новородените животни при дози съвсем малко над максималната дневна доза при хора.

*Ин vitro* е наблюдавано частично блокиране на натриевите канали в сърцето при микромолярни концентрации. Връзката с възникването на аритмии и камерни фибрилации при предозиране или потискане на метаболизма на венлафаксин не е изяснена.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Съдържание на капсулата:

Талк

Дибутилол себакат

Повидон К 30

Хидроксипропилцелулоза

Етилцелулоза

Захарни сфери (захароза, царевично нишесте)

#### Обвивка на капсулата (37.5 mg):

тяло на капсулата:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

капаче на капсулата:

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

желатин

#### обвивка на капсулата (75 mg):

тяло / капаче:

червен железен оксид (E172)

желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

#### Обвивка на капсулата (150 mg):

тяло / капаче:

червен железен оксид (E172)

желатин

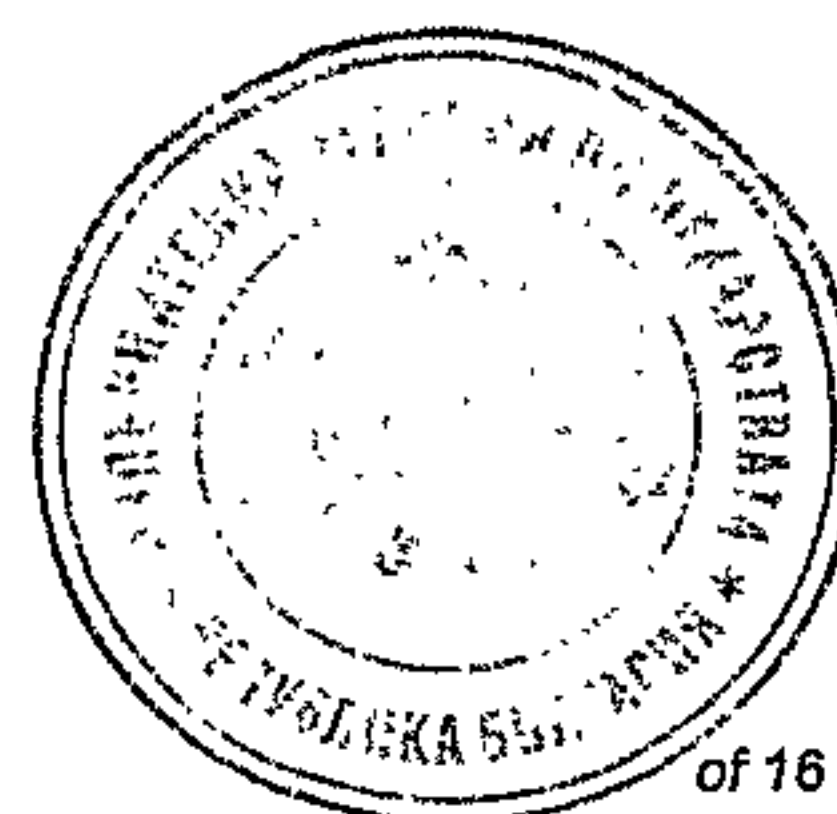
Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност



2 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Блистер (Al/PVC/PVdC-фолио): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 100 x 1 твърди капсули с удължено освобождаване, в картонена кутия.

HDPE контейнер, с полипропиленова капачка на винт: 50, 100 и 250 твърди капсули с удължено освобождаване, в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да са на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

