



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VENLAGAMMA 37,5 mg prolonged-release capsules, hard

VENLAGAMMA 75 mg prolonged-release capsules, hard

VENLAGAMMA 150 mg prolonged-release capsules, hard

ВЕНЛАГАММА 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

ВЕНЛАГАММА 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

ВЕНЛАГАММА 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Активно вещество: венлафаксин (*venlafaxine*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВЕНЛАГАММА 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа 37,5 mg венлафаксин (под форма на венлафаксинов хидрохлорид).

ВЕНЛАГАММА 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа 75 mg венлафаксин (под форма на венлафаксинов хидрохлорид).

ВЕНЛАГАММА 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа 150 mg венлафаксин (под форма на венлафаксинов хидрохлорид).

Помощно вещество: 0,792 mg сънсет жълто (E110)

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

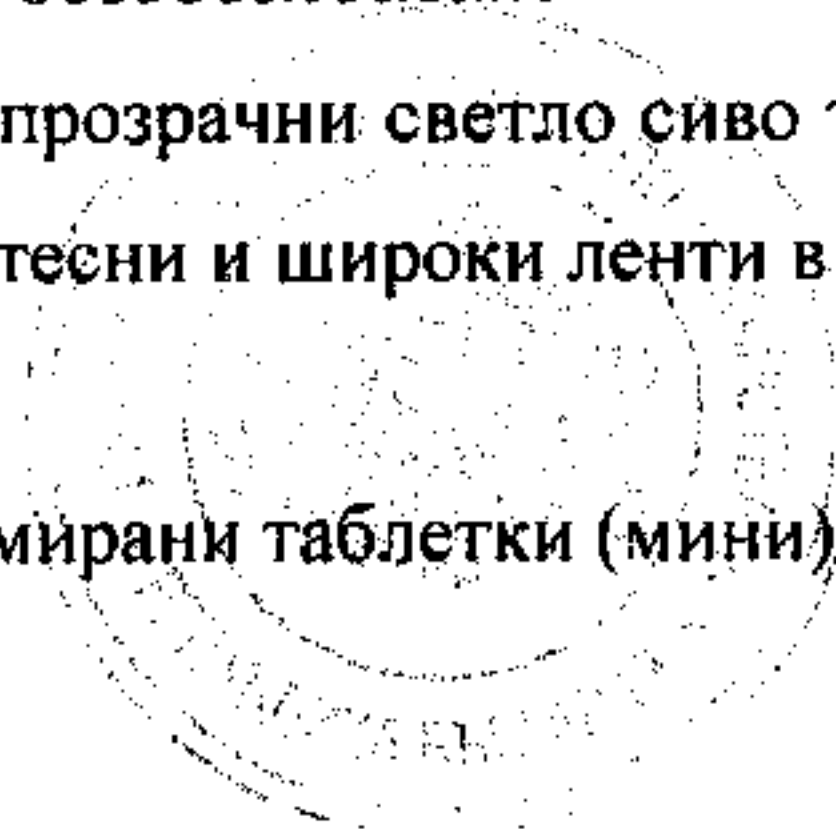
Твърди капсули с удължено освобождаване

ВЕНЛАГАММА 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули, които се състоят от непрозрачни светло сиво тяло на капсулата и капачка в светло розов цвят, с отпечатани върху тях тесни и широки ленти в червено-кафяво.

Съдържание:

3 бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки (мини).



ВЕНЛАГАММА 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули, които се състоят от непрозрачни тяло на капсулата и капачка в светло розов цвят, с отпечатани върху тях тесни и широки ленти в червено-кафяво.

Съдържание:

6 бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки (мини).

ВЕНЛАГАММА 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули, които се състоят от непрозрачни червено-кафяви тяло на капсулата и капачка, с отпечатани върху тях тесни и широки ленти в светло-розово.

Съдържание:

12 бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки (мини).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Тежки депресивни разстройства, включително депресия, съчетана с тревожност
- Поддържаща терапия и профилактика на рецидиви за пациенти с тежки депресивни разстройства (предотвратяване на рецидив последван от реакция на депресивни симптоми или повторна поява на нови депресивни епизоди)
- Генерализирано тревожно разстройство;
- Социално тревожно разстройство (социална фобия);
- Паническо разстройство, с или без агорафобия.

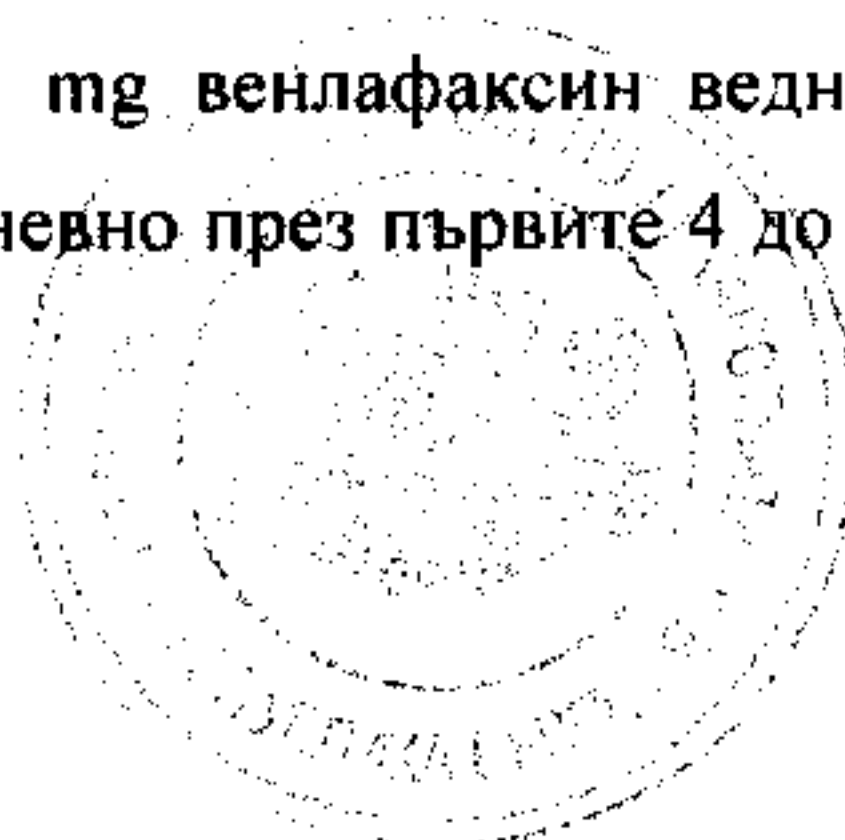
4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

При тежки депресивни разстройства, социална фобия и генерализирано тревожно разстройство препоръчителната първоначална доза обикновено е 75 mg венлафаксин веднъж дневно. В случай, че е необходимо, дозата може да бъде увеличена до 150 mg венлафаксин веднъж дневно.

Антидепресивното действие на 75 mg венлафаксин обикновено се появява след приложение в продължение на 2 седмици. Анксиолитичният ефект на 75 mg венлафаксин обикновено се появява след приложение в продължение на 1 седмица.

При паническо разстройство препоръчителната доза е 75 mg венлафаксин веднъж дневно. Лечението трябва да се започне с доза от 37,5 mg веднъж дневно през първите 4 до 7 дни; след това дозата трябва да се увеличи до 75 mg веднъж дневно.



Социално тревожно разстройство

Препоръчителната доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg веднъж дневно.

Няма доказателство по-високи дози да дават допълнителен полезен ефект.

Ако е необходимо, при пациенти с леки до умерени депресии, паническо разстройство или генерализирано тревожно разстройство дозата може да се увеличи допълнително - до 225 mg венлафаксин веднъж дневно. При пациенти с тежка депресия, дозата може да се увеличи до 375 mg веднъж дневно. Увеличаването на дозата обикновено трябва да се прави през интервали от 2 седмици, но не по-малки от 4 дни.

Ако при тежко депресивно разстройство е желателно да се постигне бърз начален ефект, напр. при силно депресирани или хоспитализирани пациенти, препоръчителната първоначална доза е 75 до 150 mg венлафаксин веднъж дневно. Тази доза може да се увеличава на всеки два или три дни със 75 mg до 300 mg венлафаксин. Максималната препоръчителна доза е 375 mg венлафаксин. Поддържащата доза трябва да се определи в зависимост от терапевтичната реакция и поносимост на пациента.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Пациентите с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да получават по-ниски дози венлафаксин.

За пациенти с бъбречно увреждане със скорост на гломерулна филтрация (GFR) 10-70 ml/min, дозата трябва да се намали с 25-50%. При пациенти на диализа дозата трябва да се намали с 50%, и те не трябва да приемат дозата си докато не приключи диализната процедура.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане дозата трябва да се намали с 50%.

При някои пациенти може да се изисква и по-голямо намаление на дозата.

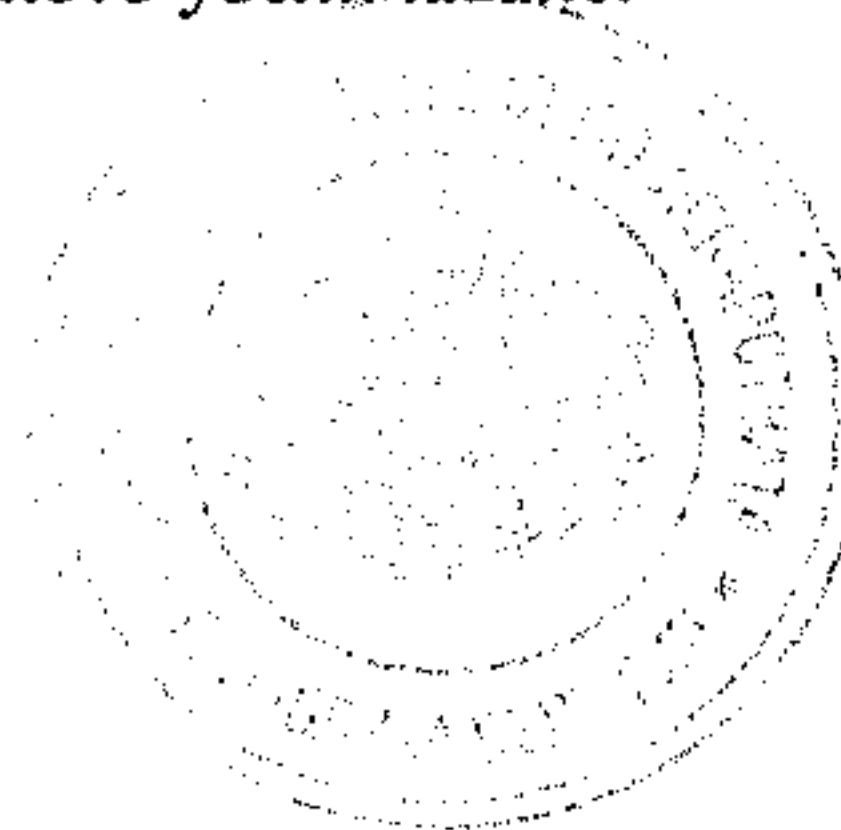
Деца

Тъй като безопасността и ефикасността при деца и юноши под 18 години не са били установени, употребата на ВЕНЛАГАММА при тази група пациенти не се препоръчва (виж раздел 4.4).

Пациенти в старческа възраст

При тези пациенти не се препоръчват корекции на дозата само поради възрастта. Когато се определя дозата, да се обърне особено внимание в етапа на нейното увеличаване.

Начин на приложение



Дневният прием на ВЕНЛАГАММА трябва винаги да е по едно и също време на деня, обикновено сутрин или вечер, по време на ядене и с достатъчно количество течност.

Продължително лечение

За предотвратяване на повторен пристъп или профилактика на рецидиви при тежки депресивни разстройства и при пациенти с генерализирано тревожно разстройство, паническо разстройство или социална фобия, може да се наложи лечението да продължи няколко месеца или постоянно. Дозите обикновено са същите като при лечение на заболяванията в остра форма. Необходимостта от продължително лечение с венлафаксин при всеки отделен пациент трябва периодично да се преоценява.

Прекъсване на лечението

По принцип се препоръчва лечението да се прекъсва, като постепенно се намаляват дозите, за да се намали до минимум риска от симптоми на отнемане. Когато ВЕНЛАГАММА се приема повече от 6 седмици, постепенното намаляване на дозата трябва да се извърши за период от поне две седмици, а необходимият период трябва да се определи в зависимост от дозата, продължителността на лечението и индивидуалните характеристики на пациента.

4.3 Противопоказания

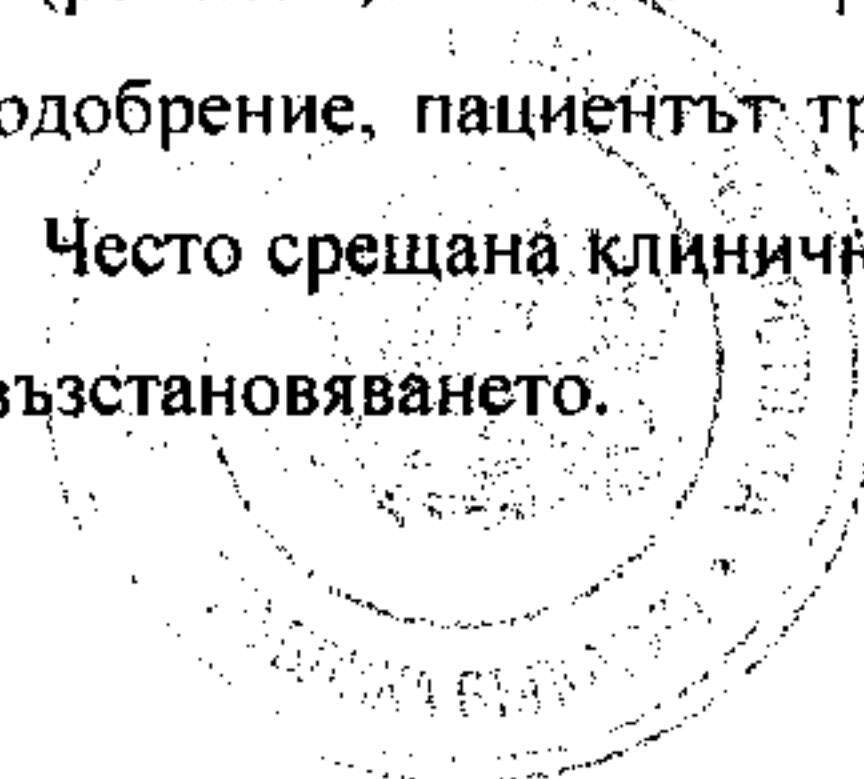
Свръхчувствителност към венлафаксин или към някое от помощните вещества.

Венлафаксин не трябва да се приема заедно с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) (виж раздел 4.5). След прием на MAO-инхибитори трябва да изминат поне 14 дни преди да се приложи венлафаксин; след лечение с обратими MAO-инхибитори (напр. моклобемид), този период може да бъде по-кратък, но все пак трябва да се предвиди период на изчистване. Когато се преминава от венлафаксин към MAO-инхибитор, MAO-инхибиторът трябва да се използва не по-рано от 7 дни след прекъсването на терапията с венлафаксин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство / мисли за самоубийство или клинично влошаване

Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск остава докато не се постигне значително намаляване на интензивността на заболяването (ремисия). Тъй като през първите няколко седмици или за по-дълъг период може да няма подобрене, пациентът трябва да се наблюдава внимателно, докато се появи такова подобрене. Често срещана клинична практика е рискът от самоубийство да се увеличи в ранните етапи на възстановяването.



Други психиатрични случаи, при които се предписва ВЕНЛАГАММА, могат също така да бъдат свързани с повишения риск от събития, свързани със самоубийство. Нещо повече, тези случаи могат да бъдат съпътствани от дълбоко депресивно разстройство. Ето защо същите предпазни мерки, които се спазват при лечение на пациенти с дълбоко депресивно разстройство, трябва да се прилагат и при лечение на пациенти с други психични разстройства. Знае се, че пациенти с история на събития, свързани със самоубийство или тези, които в значителна степен поддържат създаване на идеи за самоубийство преди започването на лечението, са по-заstrasени от мисли за самоубийство или опити за самоубийство, и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Метаанализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при психични разстройства е показал завишен риск от поведение, насочено към самоубийство, при пациенти под 25 години лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

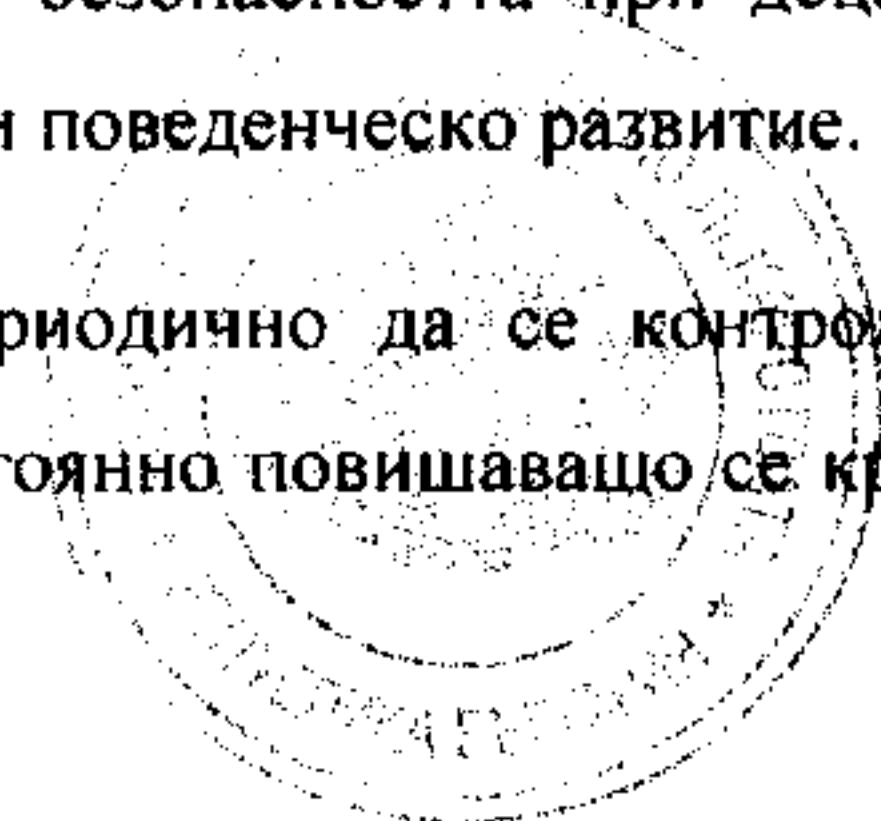
Лекарствената терапия, особено в началото на лечението и последвалата промяна на дозата трябва да бъдат придружени от непосредствено наблюдение на пациентите и по-специално на рисковите пациенти. Пациентите (и тези, които се грижат за пациентите) трябва да бъдат предупреждавани за необходимостта да следят за всяко клинично влошаване, суицидно поведение и мисли, насочени към самоубийство или необичайни промени в настроението и да търсят незабавно медицински съвет, ако са налице тези симптоми.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за клинично влошаване или склонност към самоубийство, особено в началото на лечението или при промяна в дозата или в режима на нейното приемане. Не трябва да се подценява рискът от самоубийство, особено при депресирани пациенти. Трябва да се предписва най-малката опаковка венлафаксин, чийто размер позволява управление на добрата грижа за пациента, за да се избегне риска от съзнателно предозиране.

Употреба при деца и юноши под 18 години

Венлафаксин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 години. В клинични изпитвания с антидепресанти при деца и юноши по-често са били наблюдавани поведение, свързано със самоубийство (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (доминираща агресия, противопоставящо поведение и гняв) в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Въпреки всичко, ако въз основа на индивидуалните клинични потребности лекарят вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за появата на поведение, насочено към самоубийство. Нещо повече, няма дългосрочни данни за безопасността при децата и юношите по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Ако венлафаксин се прилага при деца и юноши, трябва периодично да се контролират телесното тегло и кръвното налягане. При деца и юноши с постоянно повишаващо се кръвно



налягане, трябва да се обмисли спиране на лечението или да се проверяват нивата на холестерол по време на дългосрочно лечение (виж раздел 4.8). Безопасността при деца под 6 години не е била оценявана и ефективността при пациенти под 18 години не е установена досега.

При пациенти с леки до средни увреждания на бъбречните и чернодробни функции или цироза на черния дроб трябва да се подхожда внимателно (виж указанията за дозировка в раздел 4.2).

По време на лечение с венлафаксин е имало изолирани случаи на припадъци. Следователно, венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациенти с припадък(ци) в анамнезата. Терапията с венлафаксин трябва да бъде прекъсвана при всички пациенти, в случай че се появи припадък по време на лечението.

При пациенти, които вече са били лекувани с електроконвулсивна терапия трябва да се подхожда внимателно. Няма опит (данни) за едновременното лечение с електроконвулсивна терапия и венлафаксин.

Лечението с венлафаксин може да бъде свързано с дозозависимо повишаване на кръвното налягане. Били са докладвани случаи на чувствително увеличение на кръвното налягане, които изискват незабавно лечение; при някои от тези пациенти се е наложила хоспитализация. Ето защо се препоръчва редовно измерване на кръвното налягане. В случай, че още преди началото на лечението е на лице хипертония, то тя трябва да се контролира преди лечението с венлафаксин.

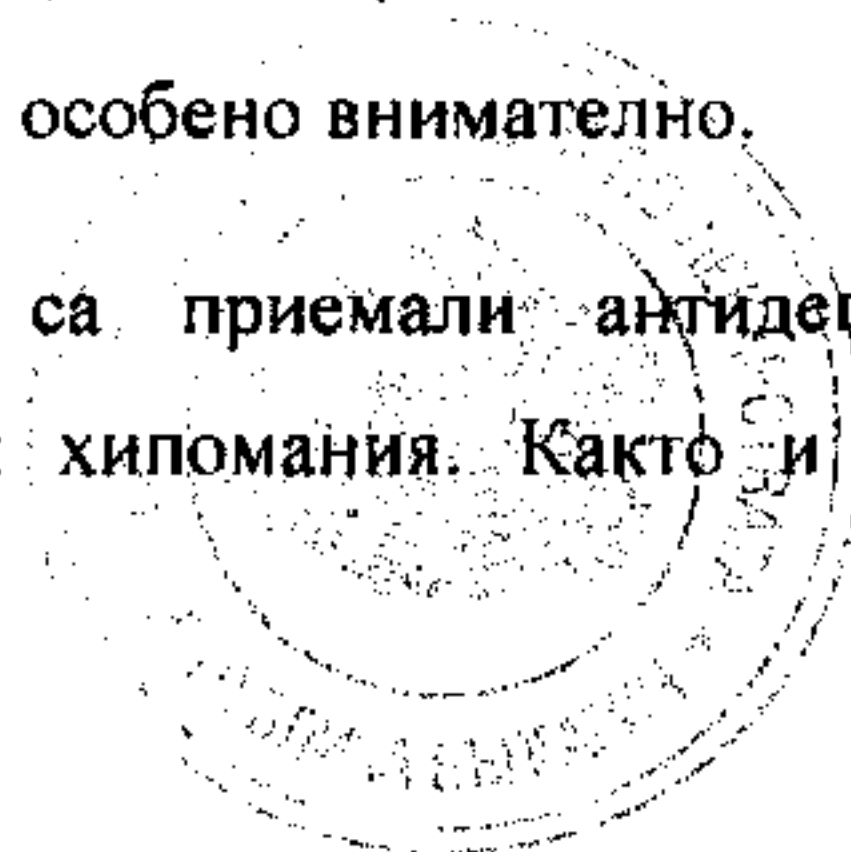
Поради липса на достатъчно данни, пациентите които наскоро са прекарали инфаркт на миокарда или са с нестабилно сърдечно заболяване трябва да бъдат лекувани с венлафаксин само с повишено внимание. Препоръчва се внимателно определяне на дозата.

Може да се появи учестяване на сърдечния ритъм, особено при по-високи дози. Трябва да се подхожда внимателно при пациенти, чието основно състояние може да бъде компроментирано вследствие ускоряване на сърдечната честота.

Употребата на венлафаксин може да бъде свързан с мидриаза. Ето защо, пациенти с повишено вътреочно налягане или с повишен риск от остра откритоъгълна глаукома трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Лечението с венлафаксин може да бъде свързано с хипоанатриемия и/или синдрома на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Засегнатите лица обикновено са типично хиповолемични или обезводнени, като това са възрастни пациенти или пациенти, приемащи диуретици. Ето защо, към тях трябва да се подхожда особено внимателно.

Пациенти с биполарни афективни разстройства, които са приемали антидепресанти (включително венлафаксин), могат да изпитат мания или хипомания. Както и другите



антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва внимателно при пациенти с маниакални епизоди в личната или семейната анамнеза, и да се прекъсва лечението на всички пациенти, които навлязат в маниакална фаза.

При малък процент от пациентите приемащи антидепресанти (включително лекувани с венлафаксин), при промяна на дозата или прекъсване на терапията може да се появи агресия. При пациентите с история на агресия, венлафаксин (както другите антидепресанти) трябва да се употребява внимателно.

Тъй като възможността за злоупотреба и пристрастяване към венлафаксин не могат да бъдат надеждно оценени въз основа на събраната досега информация, пациентите с анамнеза на злоупотреба и пристрастяване трябва, поради най-общи съображения, да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на злоупотреба с венлафаксин.

Инхибиторите на обратното захващане на серотонин (SSRIs) може да доведат до нарушение в тромбоцитната агрегация. Рискът от подкожно или мукозно кървене може да се повиши по време на лечението с венлафаксин. Пациентите, предразположени към това, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за подобни прояви.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да посещават лекаря си, ако проявят някакъв признак на алергична реакция. Поява на обрив е била регистрирана при 2 % от пациентите, които са използвали венлафаксин по време на клинични проучвания. На пациентите трябва да бъде разяснено, че трябва да докладват всички случаи на обрив, уртикария или други алергични симптоми на своите лекари.

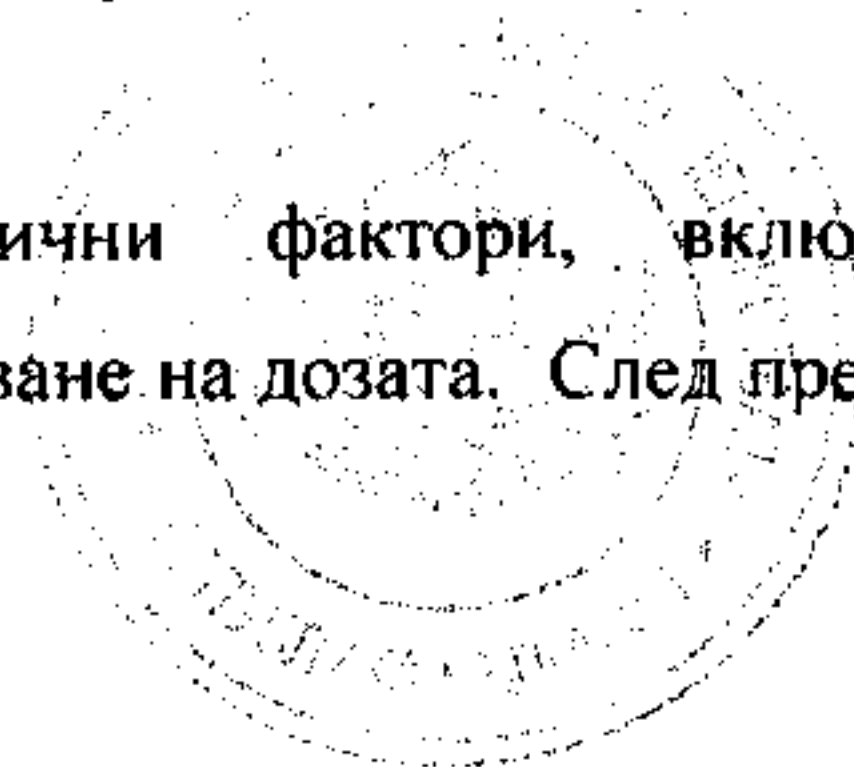
Безопасността и ефективността на лечението с венлафаксин в комбинация с препарати за намаляване на телесното тегло, включително фентермин, не са били установени. Съвместното прилагане на венлафаксин с препарати за редуция на теглото не е препоръчително. Венлафаксин не се предписва за сваляне на теглото самостоятелно или в комбинация с други продукти.

Клинично значимо повишение в нивото на серумния холестерол е било отчетено при 5,3% от пациентите, лекувани с венлафаксин (и в 0,0% от лекуваните с плацебо пациенти) поне 3 месеца в плацебо-контролирани клинични изпитвания. По време на продължително лечение трябва внимателно да се проследяват холестероловите нива.

Симптоми на отнемане, които се наблюдават при прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са често срещани, особено при рязко прекъсване на лечението (виж раздел 4.8).

Рискът от симптоми на отнемане зависи от различни фактори, включително продължителността и дозата на лечение и скоростта на намаляване на дозата. След прекъсване



на терапията с инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) / инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRIs) са били са докладвани: замайване, сензорни нарушения (включително парестезии и усещане като от електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. По принцип тези симптоми са леки до среднотежки, но при някои пациенти могат да бъдат с голям интензитет. Те обикновено се проявяват в първите няколко дни след прекъсване на лечението, но има и редки сведения за такива симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали доза. По принцип, тези симптоми са ограничени сами по себе си и обикновено изчезват до 2 седмици, но при отделни пациенти могат да се продължат по-дълго (2 - 3 месеца или повече). Ето защо се препоръчва, прекъсването на лечението с ВЕНЛАГАММА да става плавно, в продължение на няколко седмици или месеци, според потребностите на пациента (виж раздел 4.2 “Прекъсване на лечението”).

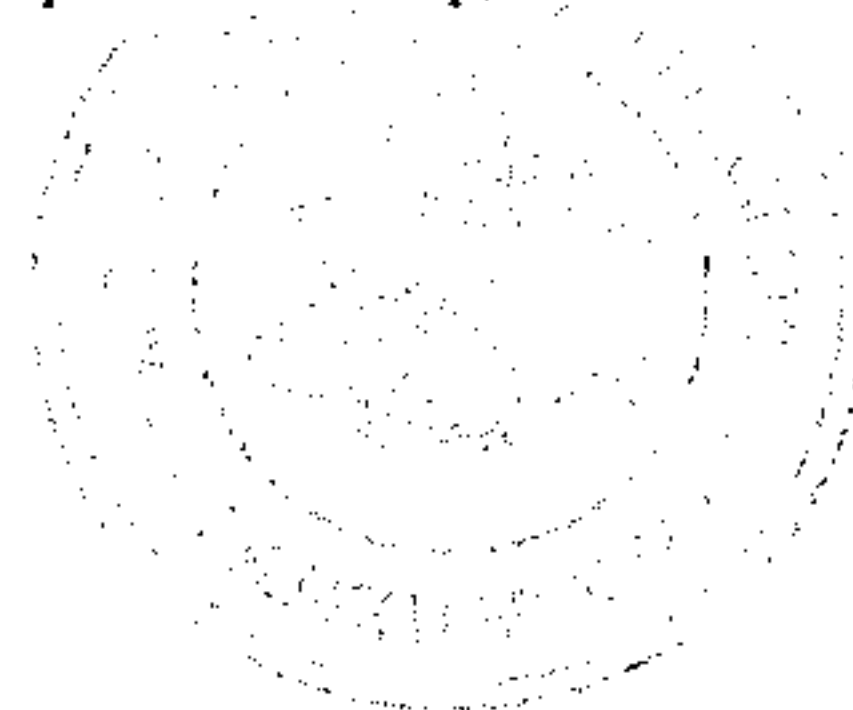
ВЕНЛАГАММА 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване:

Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто (E110). Това помощно вещество може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато венлафаксин и MAO-инхибиторите се използват едновременно или в близка времева последователност, не е изключена появата на потенциални животозастрашаващи взаимодействия. Симптомите, които се наблюдават, включват: тремор, мускулен спазъм, обилно потене, гадене, повръщане, топли вълни, замайване и хипертермия с характеристики наподобяващи злокачествен невролептичен синдром, припадък и смърт. В тази връзка, трябва да се спазват стриктно инструкциите, дадени в раздел 4.3. Въз основа на известния механизъм на действие на венлафаксин и възможността за серотонинергичен синдром, се препоръчва внимателна употреба, когато венлафаксин се приема съвместно с активни вещества, които могат да повлияят на серотонинергичната невротрансмитерна система (като литий, триптани, инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs)).

Проучване на взаимодействието с халоперидол дава следните резултати за халоперидол: 42% намаление на тоталния клирънс, 70% увеличение на AUC (площта под кривата), 88% увеличение на C_{max} (максималната плазмена концентрация), но без промяна във времето на полуелиминиране. Това трябва да се има предвид, когато венлафаксин се прилага съвместно с халоперидол.



При някои пациенти, които приемат клозапин, има сведения за повишение в нивата на клозапин, временно свързано с нежелани ефекти (като припадъци) след добавянето на венлафаксин в терапията.

Съвместното прилагане на венлафаксин с рисперидон повишава бионаличността на рисперидон, докато цялостният фармакокинетичен профил на рисперидон и 9-хидроксирисперидон (*9-hydroxyrisperidone*) не се променя чувствително.

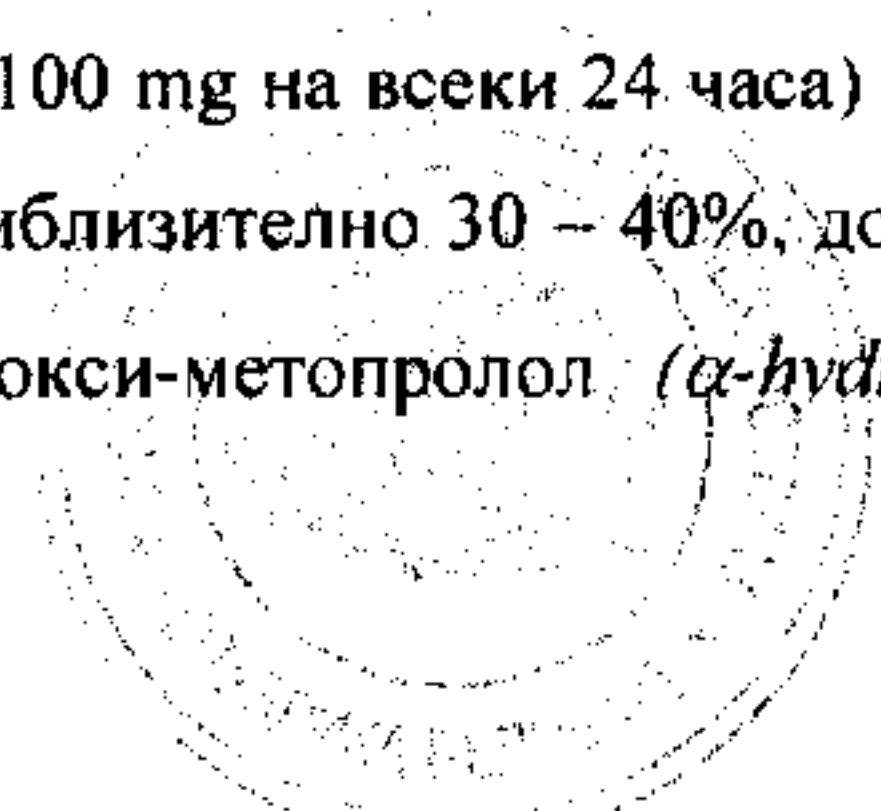
Наблюдавани са: увеличаване на тромбoplastиновото време, частичното тромбoplastиново време или INR-коэффициента след прилагането на венлафаксин при пациенти, приемащи варфарин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, провеждащи антикоагулантно лечение.

Циметидинът подтиска първичния чернодробен метаболизъм на венлафаксин, но няма чувствително въздействие върху образуването или елиминирането на О-дезметилвенлафаксин (*O-desmethylvenlafaxine*), който присъства в много по-големи количества в системното кръвообръщение. Следователно, когато венлафаксин се прилага заедно с циметидин не се налага коригиране на дозата. При пациенти в напреднала възраст или пациенти с нарушена чернодробна функция, взаимодействието може да е потенциално по-добре изразено; при такива пациенти може да се приложат по-малки първоначални дози и подходящо наблюдение за потенциални нежелани реакции, когато венлафаксин се прилага заедно с циметидин.

Имипраминът няма влияние върху фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. От своя страна, венлафаксин не оказва въздействие върху фармакокинетиката на имипрамин или 2-хидроксиимипрамин (*2-hydroxyimipramine*), но при едновременна употреба с венлафаксин, кръвните нива на активния метаболит дезипрамин (*desipramine*) се повишават леко, а тези на 2-хидроксипрамина (*2-hydroxydesipramine*) се увеличават значително.

Във фармакокинетично проучване на CYP2D6-екстензивните метаболизатори (ЕМ) или слабите метаболизатори (СМ), прилагането на кетоназол предизвиква повишена плазмена концентрация на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Нарастването на C_{max} (максималната плазмена концентрация) бе 26% (при ЕМ) или 48% (при СМ) за венлафаксин и 14% (при ЕМ) или 29% (при СМ) за О-дезметилвенлафаксин. Увеличаването на AUC (площта под кривата) бе 21% (при ЕМ) или 70% (при СМ) за венлафаксин и 23% (при ЕМ) или 141% (при СМ) за О-дезметилвенлафаксин; вижте също раздел 5.2.

В петдневно проучване на лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, съвместното прилагане на венлафаксин (50 mg на всеки 8 часа) с метопролол (100 mg на всеки 24 часа) води до завишаване на плазмените концентрации на метопролол с приблизително 30 – 40%, докато плазмените концентрации на активния метаболит, алфа-хидрокси-метопролол (*α-hydroxy-*



metoprolol), не се променят. Не е известна клиничната значимост на тези резултати. Метопролол не променя фармакокинетичния профил на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин (ОДВ).

Фармакокинетиката в стационарно състояние на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин не се повлиява от прилаган заедно с тях литий. Венлафаксин няма ефект върху фармакокинетиката на лития. Проучванията с диазепам и алкохол (виж раздел 4.7) не са дали данни за взаимодействие с венлафаксин.

При едновременно прилагане на венлафаксин с активни вещества метаболизирани от изоензими цитохром Р450 е наблюдавано следното: Венлафаксин е слаб инхибитор на CYP2D6 и не е било наблюдавано ин витро-инхибиране на изоензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19. Ето защо не са вероятни взаимодействия с активни вещества чрез тези ензимни системи (виж раздел 5.2).

Алфа- и бета-симпатомиметици (адреналин, норадреналин, допамин) в случай на кръвоспиращи процедури, включващи подкожно или гингивално инжектиране, могат да причинят разстройства във вентрикуларния сърдечен ритъм поради повишаване на сърдечната възбудимост.

Венлафаксин, във комбинация с алфа- и бета-симпатомиметици при попадане в интравенозен път може да предизвика пароксизмална хипертензия с възможни разстройства на сърдечния ритъм (инхибира навлизането на симпатомиметичния продукт в симпатиковото влакно).

Едновременната употреба на венлафаксин с продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до засилването на серотонинергичната активност със завишена вероятност за нежелани реакции.

Трябва да се подхожда внимателно при едновременната употреба на селективни инхибитори на повторното усвояване на серотонин (SSRIs) с антикоагуланти (нестероидни противовъзпалителни средства, производни на салициловата киселина, тиклопидин и др.) или други лекарствени продукти, които могат да повишат риска от кървене. При пациенти с проблеми в кръвосъсирването е необходимо повишено внимание.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употреба на венлафаксин при бременни жени. Проучвания върху животни показаха репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен. Венлафаксин не бива да се използва по време на бременност, освен ако не е напълно наложително. Ако венлафаксин се използва преди раждането, трябва да се вземат под внимание симптоми, характерни за периода на отказване у новороденото. Някои новородени, изложени

на венлафаксин в края на третия триместър на бременността, са развили усложнения, които изискват или помощно обдишване, или удължена хоспитализация. Жените трябва да бъдат уведомявани да информират своя лекар незабавно, ако забременеят или планират бременност по време на лечението с Венлафаксин.

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит, О-дезметилвенлафаксин, се отделят в майчиното мляко. Не е ясно какъв е ефектът върху детето. Ето защо, трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне лечението с венлафаксин, като се вземе под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на майката с венлафаксин.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Експериментални проучвания върху здрави доброволци показват, че венлафаксин не влияе на психомоторното, когнитивното или общото поведенческо състояние. Тъй като повлияването на преценките, мисленето и двигателните умения не могат да бъдат изключени при индивидуални пациенти, то пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират и да не работят с опасни машини, ако не са съвсем сигурни, че лечението с този продукт не повлиява бдителността им.

Изглежда, че венлафаксин не повишава разстройството на бдителността, причинено от алкохол, но въпреки това едновременната употреба на алкохол не трябва да се поощрява поради съображения от общ характер.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти обикновено са дозозависими и се появяват най-често, когато се започва лечението.

Честотата на нежеланите реакции може да се представи със следната схема:

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 (честотата не може да се изчисли от наличните данни)



Докладваните честоти на нежелани реакции, които са се появили в клиничните изпитвания с честота по-голяма от 0,1% се основават на различията в честотата при венлафаксин и плацебо. За други нежелани реакции се докладват абсолютни или пресметнати честоти.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения/умора
Нечести: светлочувствителност, промяна на вкуса
Много редки: свръхчувствителност

Сърдечни нарушения

Нечести: синкоп, тахикардия
Много редки: удължаване на QT-интервала или на QRS, вентрикуларна фибрилация, вентрикуларна тахикардия (включително torsades de pointes)

Съдови нарушения

Чести: хипертония, разширение на кръвоносните съдове (обикновено с „топли вълни“)
По-малко чести: хипотония, ортостатична хипотония

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: петна от кръвоизливи (екхимози), кървене на мукозните мембрани
Редки: удължено време на кървене, тромбоцитопения
Много редки: нарушение на съотношението на формените елементи в кръвта (агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения, панцитопения)

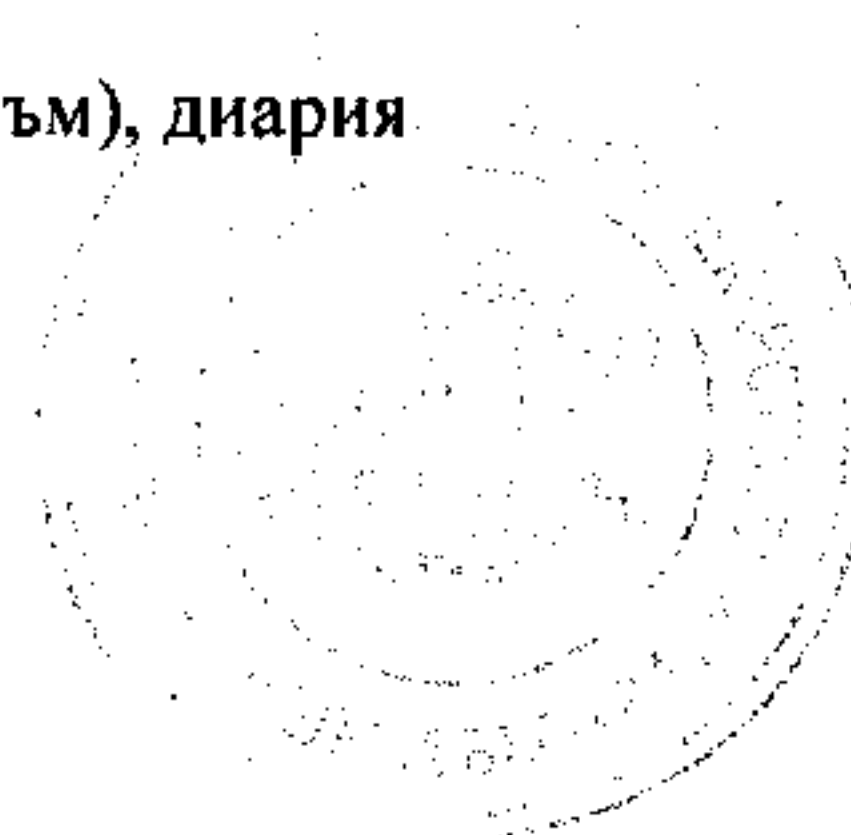
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: прозяване
Много редки: пулмонарна озинофилия

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене
Чести: повръщане, анорексия, запек
Нечести: конвулсивно стискане на зъби (бруксизъм), диария
Много редки: панкреатит

Нарушения на метаболизма и храненето



- Чести: повишаване на серумния холестерол (особено при продължително прилагане, възможно е и при по-високи дози), загуба на тегло
- Нечести: промени в чернодробните ензими, увеличаване на теглото, хипонатремия
- Редки: хепатит, синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) (виж раздел 4.4)
- Много редки: увеличен пролактин

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Много рядко: рабдомиолиза

Нарушения на нервната система

- Много чести: сухата в устата
- Чести: замаяване, безсъние, нервност, отпуснатост, необичайни сънища, намалено либидо, парестения, тремор, хипертония
- Нечести: апатия, халюцинации, мускулни спазми, възбудимост
- Редки: акатизия, припадъци, мании, злокачествен невролептичен синдром, серотонинов синдром
- Много редки: делириум, екстрапирамидални реакции (включително дистония, дискинезия, забавена дискинезия)

Нарушения на очите

- Чести: нарушения в акомодацията, мидриазис, нарушено зрение
- Много редки: откритоъгълна глаукома

Нарушения на ухото и лабиринта

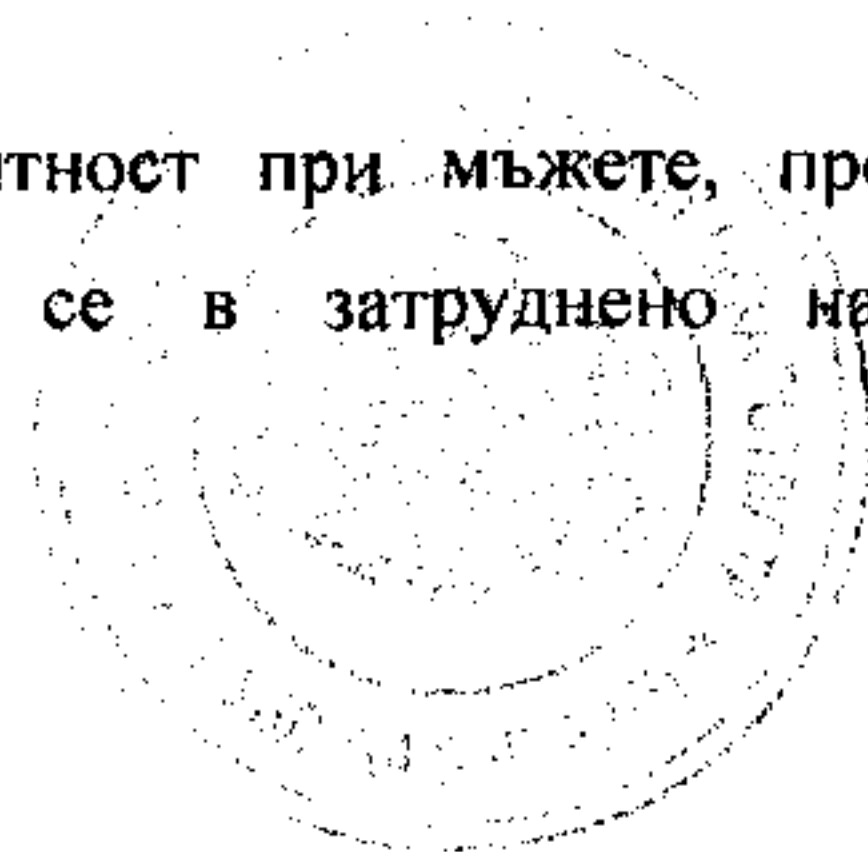
- Нечести: тинитус

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Много чести: потене (включително нощни изпотявания)
- Нечести: обрив, алопеция
- Много редки: мултиформена еритема, синдром на *Stevens-Johnson*, пруритус, уртикария

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Чести: нарушена еякулация/оргазъм и импотентност при мъжете, проблеми с уринирането (обикновено изразяващо се в затруднено начало на уринирането)



Нечести: аноргазмия при жените, менорагия, задръжка на урина

Били са докладвани случаи на поява на идеи за самоубийство и поведение, насочено към самоубийство по време на лечение с венлафаксин или веднага след прекъсване на лечението (виж раздел 4.4).

Симптоми на отнемане, които се появяват при прекъсване на лечението

При внезапно спиране, намаляване на дозата или прекъсване с плавно намаляване на дозата са наблюдавани следните симптоми: умора, сънливост, главоболие, тинитус, припадъци, сомноленция, замаяност, нарушения на съня, безсъние, тревожност, нервност, възбудимост, обърканост, хипомания, парестезия, сухота в устата, анорексия, гадене, повръщане, диария и изпотяване. Повечето симптоми на отнемане, не са сериозни и изчезват спонтанно.

Пациенти в детска възраст

В контролирани с плацебо клинични изпитвания при деца и младежи, цялостният профил на нежеланите реакции е бил подобен на този, които се наблюдава при възрастни. В педиатрични клинични изпитвания, има повече сведения за враждебност и, особено при пациенти с тежка депресия, събития свързани със самоубийство (като мисли за самоубийство и самонараняване). Като възрастните, така и децата са изпитвали намален апетит, загуба на тегло, хипертония и повишение в холестероловите нива (виж раздел 4.4 “Употреба при деца и юноши”). Други нежелани ефекти включват: коремна болка, възбудимост, диспепсия, петехии, кръвоизливи от носа и мускулни болки.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Има сведения за ЕКГ-промени (напр. удължаване на QT-интервала, удължаване на QRS, бедрен блок), синусова и вентрикуларна тахикардия, брадикардия, хипотония, замаяност, промени в нивата на съзнанието (вариращо от сънливост до кома), припадъци и смърт във връзка с предозиране на венлафаксин, обикновено в комбинация с други активни вещества и/или алкохол.

Действия при предозиране

Препоръчват се обичайните мерки за помощ и симптоматично лечение; трябва да се наблюдават сърдечния ритъм и жизнените показатели. Ако има риск от аспирация, не се препоръчва предизвикване на повръщане. Стомашна промивка може да се приложи скоро след предозирането или при пациенти със симптоми на интоксикация. Употребата на активен въглен също може да ограничи абсорбцията. Форсираната диуреза, диализа, кръвопреливането

или тотална хемотрансфузия (*blood exchange transfusion*) вероятно не са ефективни. Не са познати специфични антидоти за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Други антидепресанти

АТС-код: N06A X16

Венлафаксин и неговият активен метаболит, О-дезметилвенлафаксин (ОДВ), са мощни инхибитори на повторното захващане на невронен серотонин и норадреналин (SNRI) и слаби инхибитори на повторното захващане на допамин. Антидепресивният ефект на венлафаксин се обяснява с повишаването на активността на невротрансмитерите на централната нервна система, в комбинация с други ефекти.

За разлика от трицикличните антидепресанти, венлафаксин няма афинитет към хистаминергични (H_1), холинергични (M) или адренергични (α_1 -, α_2 -) рецептори. Също така, практически венлафаксин няма афинитет към опиатни, бензодиазепинови, фенциклидинови (PCP) или N-метил-D-аспартамови (NMDA) рецептори. Моноаминооксидазата (MAO) не се повлиява от венлафаксин.

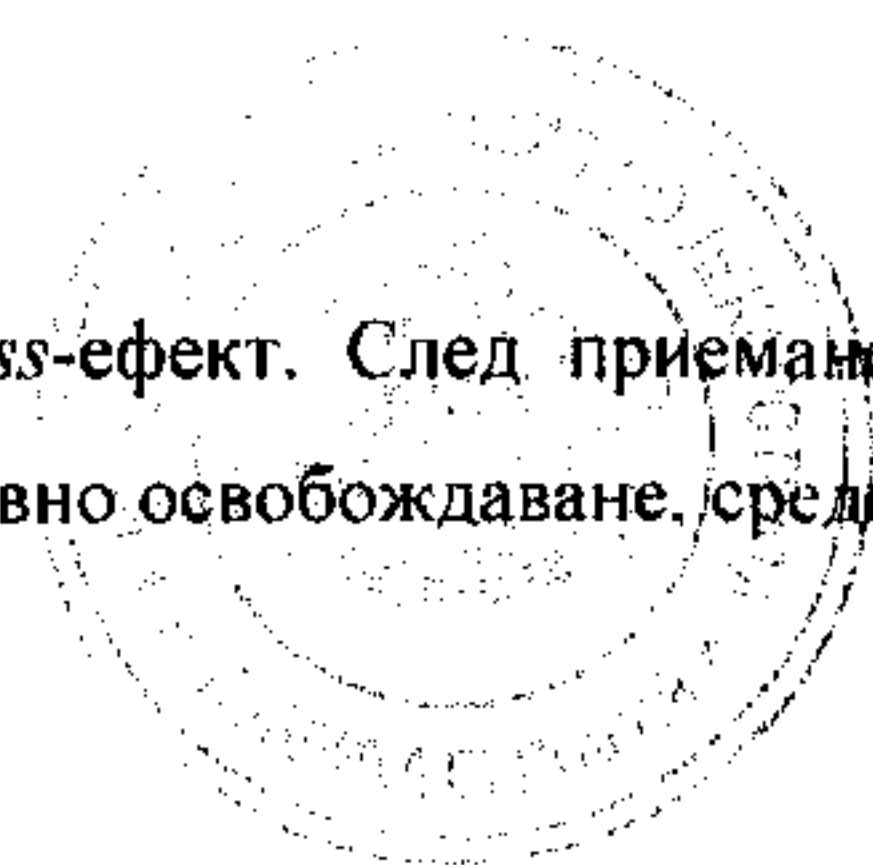
Животинските модели дават сведения за антидепресивния и анксиолитичния ефект на венлафаксин. Няма данни за успокояващ, мускулорелаксиращ, анорексичен или антипсихотичен ефект. Цялостните ефекти на венлафаксин върху централната нервна система в проучванията върху животни са доста незначителни. При разграничителни експерименти върху примати, венлафаксин не показва потенциал за пристрастяване по отношение на стимулиращите и депресиращите ефекти.

Венлафаксин показва местно анестетично и умерено аналгетично действие. Глюкозната хомеостаза не се повлиява от венлафаксин. При венлафаксин са били наблюдавани статистически значими повишения на кръвното налягане в сравнение с плацебо. Те могат частично да се дължат на механизма на действие на активното вещество. Не са били наблюдавани ефекти върху системата на кръвосъсирване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Венлафаксин се абсорбира добре и притежава изразен *first-pass*-ефект. След приемане на еднократна доза от 25 до 150 mg под формата на таблетки с незабавно освобождаване, средните



максимални плазмени концентрации за венлафаксин и неговия основен активен метаболит. О-дезметилвенлафаксин, варират съответно от приблизително 37 до 163 ng/ml и от 61 до 325 ng/ml и се достигат приблизително за съответно 2,1 – 2,4 и 4 – 4,6 часа. След прилагане на венлафаксин (75 mg) стабилните нива на максималните плазмени концентрации от 71 ± 40 ng/ml или 122 ± 48 ng/ml са били измерени след 5,5 и 9 часа съответно. Плазмените нива на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин по същество са пропорционални на дозата.

Дългосрочното приложение при доброволци не се свързва с натрупване на венлафаксин или О-дезметилвенлафаксин.

При прием на венлафаксин-съдържаща форма с удължено освобождаване, по време на хранене няма чувствително влияние върху абсорбцията на венлафаксин и последващото образуване на О-дезметилвенлафаксин.

Разпределение

Процентът на свързване с плазмените протеини за венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин е съответно 27% и 30%. Обемът на разпределение на венлафаксин след венозно приложение е $4,4 \pm 1,9$ l/kg.

Метаболизъм

Венлафаксинът се метаболизира главно в черния дроб. Той се преработва до основния активен метаболит, О-дезметилвенлафаксин, посредством цитохромния P₄₅₀ изоензим CYP2D6. Въпреки, че по отношение на относителната активност на CYP2D6 съществуват индивидуални различия, не се налага регулиране на дозата, защото венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин имат сходни фармакологични свойства. Освен CYP2D6, метаболитното елиминиране на венлафаксин става и чрез цитохромния P₄₅₀ изоензим CYP3A4. Проучванията показват, че венлафаксин е само слаб инхибитор на CYP2D6, а инхибирането на изоензимите CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4 не може да бъде показано в *in vitro*-проучвания. Това е потвърдено и в *in vitro*-проучвания за взаимодействие със следните вещества: алпазолам (*alprazolam* (CYP3A4)), кофеин (*caffeine* (CYP1A2)), карбамазепин (*carbamazepine* (CYP3A4)), диазепам (*diazepam* (CYP3A4 и CYP2C19)) и толбутамид (*tolbutamide* (CYP2C9)).

Елиминиране

Средните времена на полуелиминиране на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин са приблизително съответно 5 и 11 часа. След прилагането на венлафаксин (75 mg) отчетения период на полуелиминиране е съответно $14,1 \pm 10,5$ и $17,6 \pm 6,5$ и се определя по-скоро от забавена абсорбция отколкото от елиминиране.

Венлафаксин и неговите метаболите се отделят главно през бъбреците. Приблизително 87% от една доза венлафаксин се отделя в рамките на 48 часа в урината като непроменени

венлафаксин, О-дезметилвенлафаксин, съединения на О-дезметилвенлафаксина или други метаболити, които присъстват в по-ниски концентрации.

Специални популации пациенти

Възрастта и полът нямат клинично значимо въздействие върху фармакокинетичните свойства на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин.

При пациентите с компенсирана чернодробна цироза (умерено увреждане на черния дроб) разпространението и на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин (ОДВ) е чувствително променено. Намаленият метаболизъм на венлафаксин и намаленото отделяне на О-дезметилвенлафаксин предизвикват завишени плазмени концентрации и на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин. В друго клинично проучване с перорално и венозно прилагане на венлафаксин при 21 пациента с (леко Child-Pugh A, n=11 или умерено Child-Pugh B, n=10) увреждане на черния дроб, бионаличността и времето на полуелиминиране след перорален прием на венлафаксин били почти удвоени в сравнение с нормалните пациенти и клирънсът бил намален почти наполовина. Времето на полуелиминиране на ОДВ е било увеличено приблизително с 40%, и клирънса на ОДВ е бил подобен на този при нормалните пациенти. При пациентите са на лице големи индивидуални различия.

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане, тоталният клирънс и на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин бил намален, а времето на полуелиминиране - увеличено.

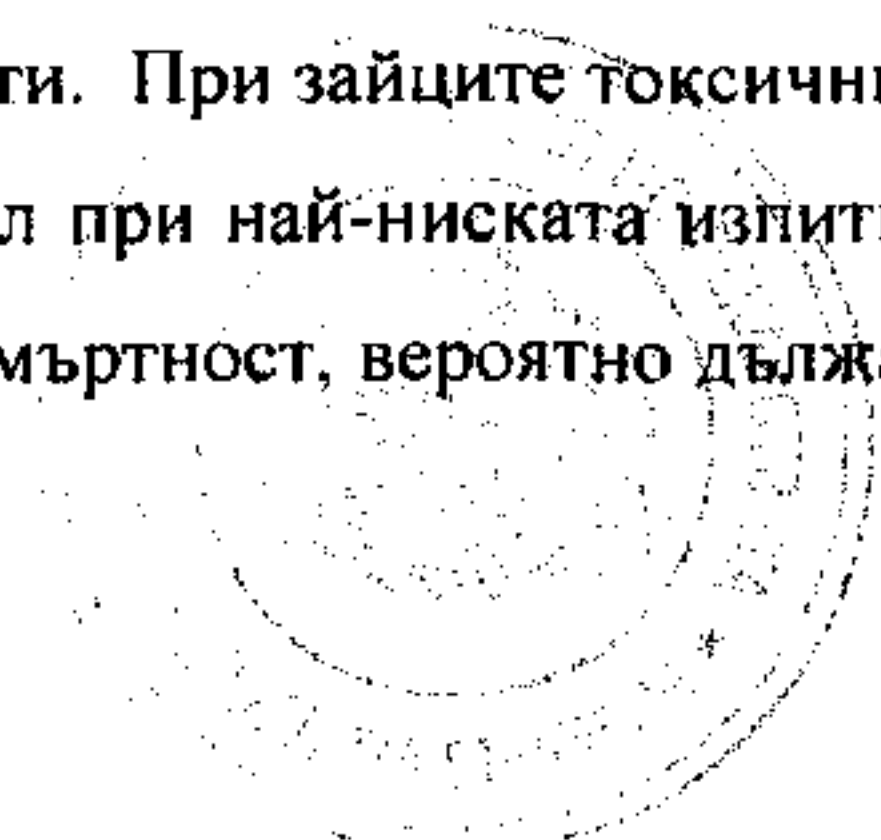
Бионаличност

Скоростта на уринарно излъчване на изотопно маркирания венлафаксин е 92% след единична перорална доза от 50 mg, което е доказателство за почти пълна абсорбция. В резултат на активното първоначално чернодробно разграждане, което води главно до образуването на активния метаболит, О-дезметилвенлафаксин, абсолютната бионаличност на самия венлафаксин намалява до 40 - 45%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Венлафаксинът и неговият основен метаболит не са свързани с генетична мутация у хората – това показват широка гама тестове. Дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не са разкрили данни за карциногенни ефекти.

В проучване на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти, но са били налице ембриотоксични ефекти. При зайците токсичният ефект върху плода, под форма на забавяне на растежа, се е проявил при най-ниската изпитвана доза от 10 mg/kg. Наблюдавана е увеличена пери- и постнатална смъртност, вероятно дължаща се на майчина токсичност при дози над 10 mg/kg.



При проучвания на репродуктивността и плодовитостта при плъхове, мъжката и женската плодовитост не са били повлияни от перорални дози, съответно до осем пъти (на база mg/kg) или два пъти (на база mg/kg) по-високи от препоръчителната дневна доза за хора.

Намалена плодовитост е наблюдавана в проучване, в което и мъжките, и женските плъхове били третирани с основния метаболит на венлафаксин, О-дез метилвенлафаксин. Това третиране с ОДВ било приблизително 1 до 2 пъти повече от дозата на венлафаксин за хора - 375 mg/дневно. Не е ясно значението на тези резултати при хора.

Предклинични проучвания на венлафаксин предполагат частична блокада на сърдечните натриеви канали при микромолярни концентрации. Не е ясна връзката с появата на аритмия и камерна фибрилация след предозиране или инхибиране метаболизма на венлафаксин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

ВЕНЛАГАММА 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Съдържание на капсулата:

Сърцевина:

Микрокристална целулоза

Повидон (К-90)

Талк

Безводен колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат.

Филмиращо покритие:

Етилцелулоза (7 SP)

Коповидон (s 630).

Тяло/капаче на капсулата:

Титанов диоксид (E171)

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

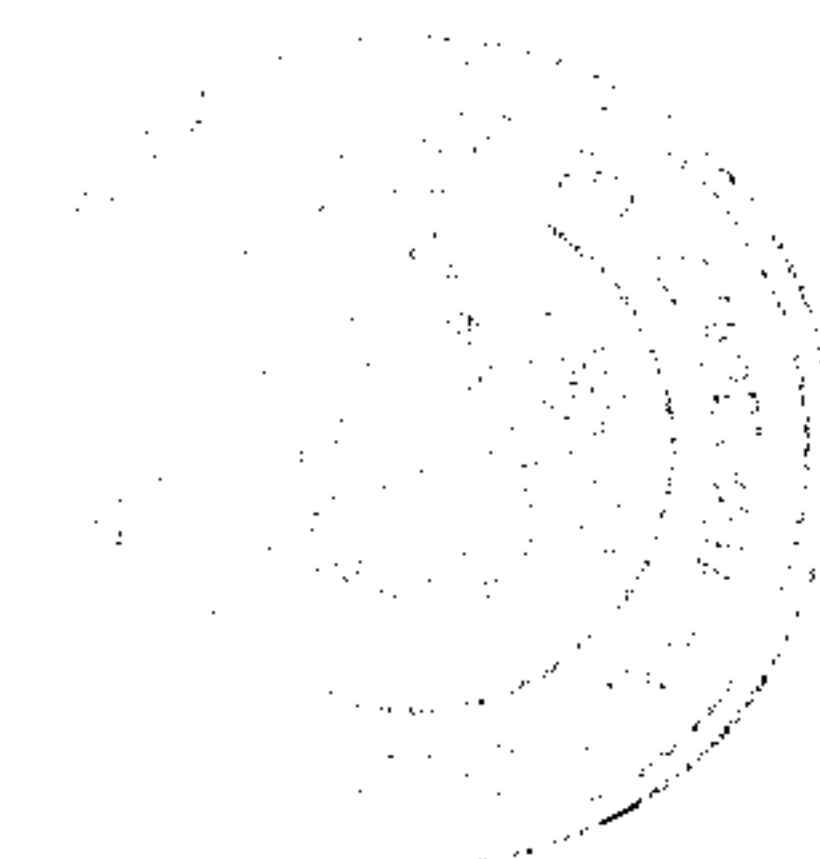
Желатин.

Печатно мастило:

Шеллак

Бутанол

Пропиленгликол



Червен железен оксид (E172).

ВЕНЛАГАММА 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Съдържание на капсулата:

Сърцевина:

Микрокристална целулоза

Повидон (К-90)

Талк

Безводен колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат.

Филмиращо покритие:

Етилцелулоза (7 SP)

Коповидон (s 630).

Тяло/капаче на капсулата:

Титанов диоксид (E171)

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Желатин.

Печатно мастило:

Шеллак

Бутанол

Пропиленгликол

Червен железен окис (E172).

ВЕНЛАГАММА 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Съдържание на капсулата:

Сърцевина:

Микрокристална целулоза

Повидон (К-90)

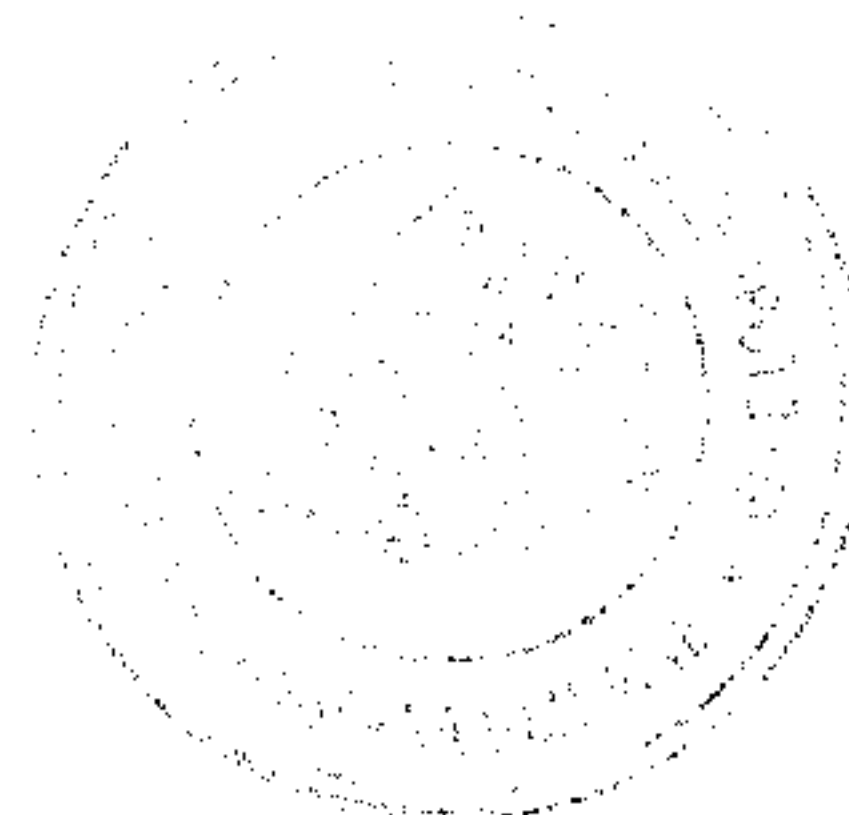
Талк

Безводен колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Етилцелулоза (7 SP)



SPC_Venlagamma 37,5 / 75 / 150 mg prolonged-release capsules, hard

Коповидон (s 630).

Тяло/капаче на капсулата:

Титаниев диоксид (E171)

Брилянтно синьо (E133)

Алура червено (E129)

Сънсет жълто (E110)

Желатин.

Печатно мастило:

Шеллак

Бутанол

Пропиленгликол

Натриев хидроксид

Повидон (К-16)

Титанов диоксид (E171).

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

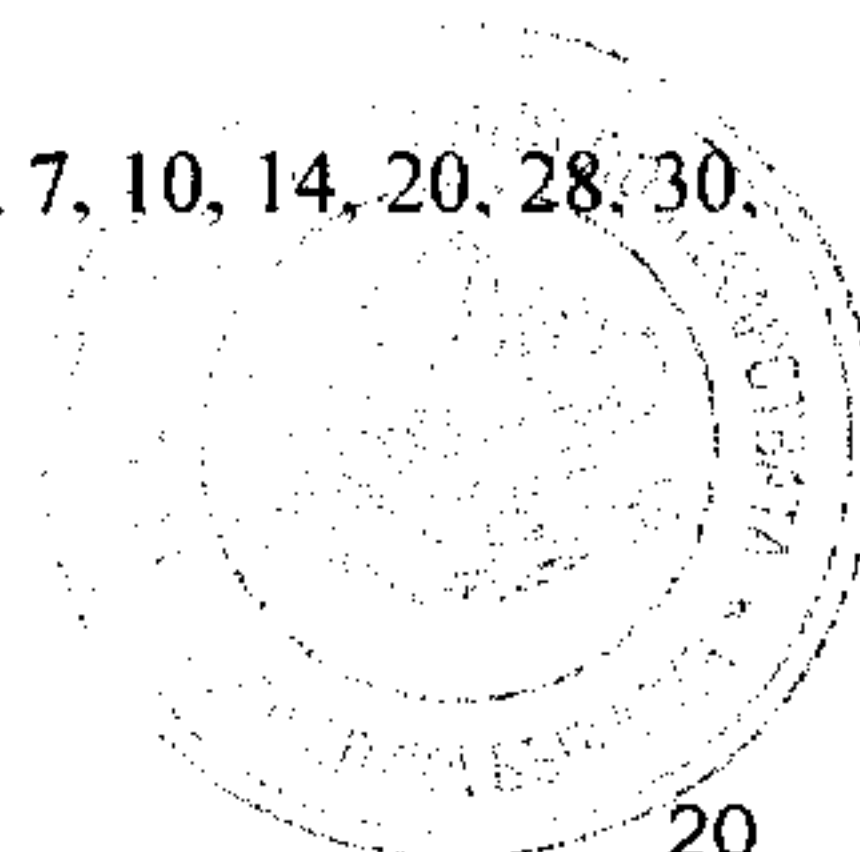
ВЕНЛАГАММА 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

PVC/полихлорофлуороетилен/алуминиева блистерна опаковка съдържаща 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 или 100 капсули с удължено освобождаване.

ВЕНЛАГАММА 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

PVC/полихлорофлуороетилен/алуминиева блистерна опаковка съдържаща 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 или 100 капсули с удължено освобождаване.

ВЕНЛАГАММА 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване



SPC_Venlagamma 37,5 / 75 / 150 mg prolonged-release capsules, hard

PVC/полихлорофлуороетилен/алуминиева блистерна опаковка съдържаща 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 или 100 капсули с удължено освобождаване.

Възможно е не всички големини опаковки да се предлагат на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2008

