

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 15.10.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НОПЕКАР 37,5 mg, 75 mg и 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

NOPEKAR 37,5 mg, 75 mg и 150 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 37,5 mg, 75 mg или 150 mg Венлафаксин като Венлафаксин хидрохлорид.

За пълен списък на помощните вещества вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване, твърди.

НОПЕКАР 37,5 mg се предлага под формата на бели, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 0), съдържащи една кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с надпис VEN на капачето на капсулата и 37,5 на тялото.

НОПЕКАР 75 mg се предлага под формата на телесен цвят, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 0), съдържащи две кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с надпис VEN на капачето на капсулата и 75 на тялото.

НОПЕКАР 150 mg се предлага под формата на червени, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 00), съдържащи три кръгли, двойно изпъкнали таблетки с надпис VEN на капачето на капсулата и 150 на тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Тежка форма на депресия

4.2 Дозировка и начини на приложение

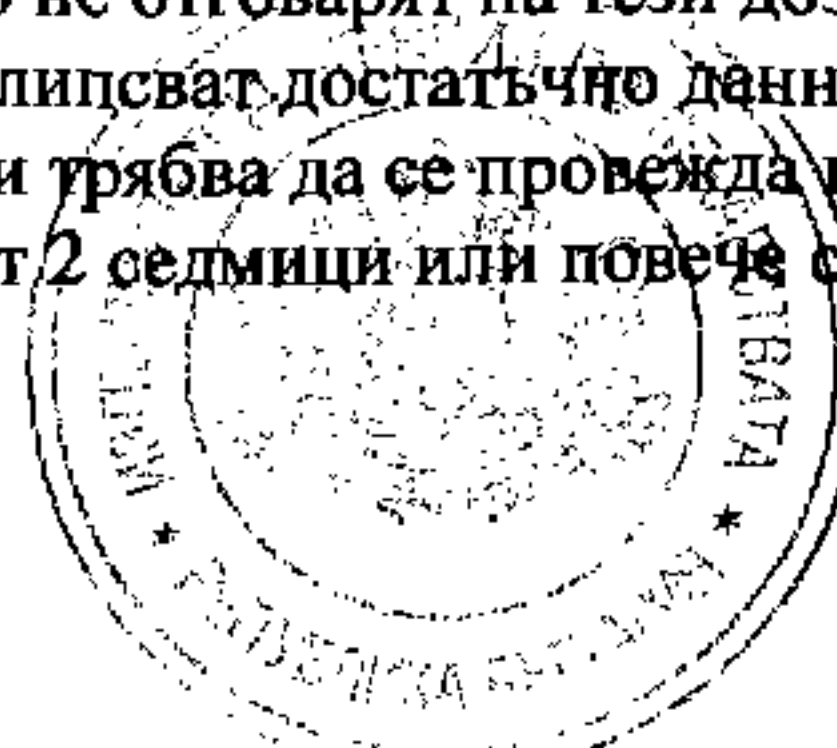
Възрастни:

Индивидуална доза: 75 mg веднъж дневно.

Препоръчва се капсулата да се приема по време на хранене. Всяка капсула трябва да се приема цяла заедно с течност. Капсулата не трябва да се отваря, чупи, дъвче или разтваря във вода. Следва да се приема веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време на деня – сутрин или вечер.

Тежки депресивни епизоди:

Ефективната доза за лечение на депресия обикновено е между 75 mg и 225 mg. Лечението следва да започне с 75 mg веднъж дневно. Ефект от лечението може да се забележи след 2-4 седмично лечение със стандартни адекватни дози. Ако клиничният отговор е недостатъчен, дозата може да се увеличи до 150 mg, а после до 225 mg. Пациенти, които не отговарят на тези дози могат да се повлияят от по-високи дози в размер до 375 mg. За сега липсват достатъчно данни за лечение с високи дози. Във всички случаи лечението с високи дози трябва да се провежда под постоянен контрол. Дозите следва да се увеличават на интервали от 2 седмици или повече с минимален



интервал от 4 дни преди всяко увеличение. Ако няма клиничен отговор след 2-4 седмично лечение няма смисъл от продължаващо лечение.

Приема се, че острите епизоди на тежка депресия изискват продължително медикаментозно лечение в рамките на поне 4-6 месеца. Някои пациенти може да се нуждаят от по-дълги курсове на лечение (виж т. 5.1). Лекуващите лекари следва периодично да преоценяват нуждата от продължаване лечението с венлафаксин.

Деца и подрастващи до 18 години:

Венлафаксин не трябва да се използва при лечението на деца и подрастващи под 18 години (виж точка 4.4.).

Контролирани клинични проучвания при деца и подрастващи с Тежко Депресивно Разстройство не са показали ефективност.

Пациенти в старческа възраст:

Пациентите в старческа възраст следва да започват лечение с най-ниската препоръчвана доза. Увеличението на дозата следва да става с повишено внимание (виж т.4.4).

Редуциране на дозата при увредени бъбречна или чернодробна функция. Гломерулна филтрация 10-70 mg/ ml.. Дневната доза трябва да бъде намалена с 25-50%. Общата дневна доза на венлафаксин трябва да бъде редуцирана с 50% при пациенти на хемодиализа. Приемането на лекарството трябва да стане след приключване на хемодиализата.

При средно тежко нарушение на чернодробната функция (протромбиново време 14-18 сек.): Дневната доза трябва да се редуцира до 50%; при тежка чернодробна недостатъчност дозата се редуцира още повече.

Внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва. Когато се спира лечението с венлафаксин, дозата трябва да се намалява постепенно за период от поне една или две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (виж т. 4.4 и т. 4.8). При възникване на сериозни симптоми по време на намаляване на дозата или спиране на лечението, може да се вземе под внимание продължаване на лечението с предишната предписана доза. В последствие понижението на дозата може да продължи, но с по-умерени темпове.

4.3 Противопоказания

Венлафаксин не трябва да се прилага едновременно с MAO-инхибитори или в рамките на 14 дена след прекъсване лечението с MAO-инхибитори. Лечение с MAO-инхибитори не трябва да започва по-рано от 7 дни след прекъсване лечение с венлафаксин.

Свръхчувствителност към венлафаксин или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Употреба при деца и подрастващи под 18 години:

Венлафаксин не трябва да се използва при лечение на деца под 18 годишна възраст. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани най-често в клиничните проучвания на лекарството при деца до 18 год, в сравнение с тези, третирани с плацебо. Ако по преценка на клиничното състояние, все пак се предприеме лечение, пациентите трябва да бъдат строго следени за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват данни относно безопасността на дългосрочното лечение с венлафаксин върху растежа, развитието, познавателните способности и поведението.



Самоубийство/суицидни мисли и клинично влошаване:

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самоанаряване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарастне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижа за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак за клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

При всички пациенти с депресия трябва да се взема под внимание риска от самоубийство. За да се намали риска от свръхдозирание, пациентите следва да получават ограничен брой капсули.

Агресивност:

Агресивно поведение може да се наблюдава при пациенти, които приемат антидепресанти, включително венлафаксин, при редуциране на дозата и при преустановяване на приема. Затова венлафаксин следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за агресивно поведение.

Акатизия/психомоторна възбуда:

Употребата на венлафаксин е свързана с появата на акатизия – неприятно и смущаващо пациентите неспокойствие и необходимост да се движат често съчетано с невъзможност да седнат или да застанат неподвижно. Най-често се появява в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият тези симптоми увеличението на дозата може да бъде вредно.

Мания/хипомания:

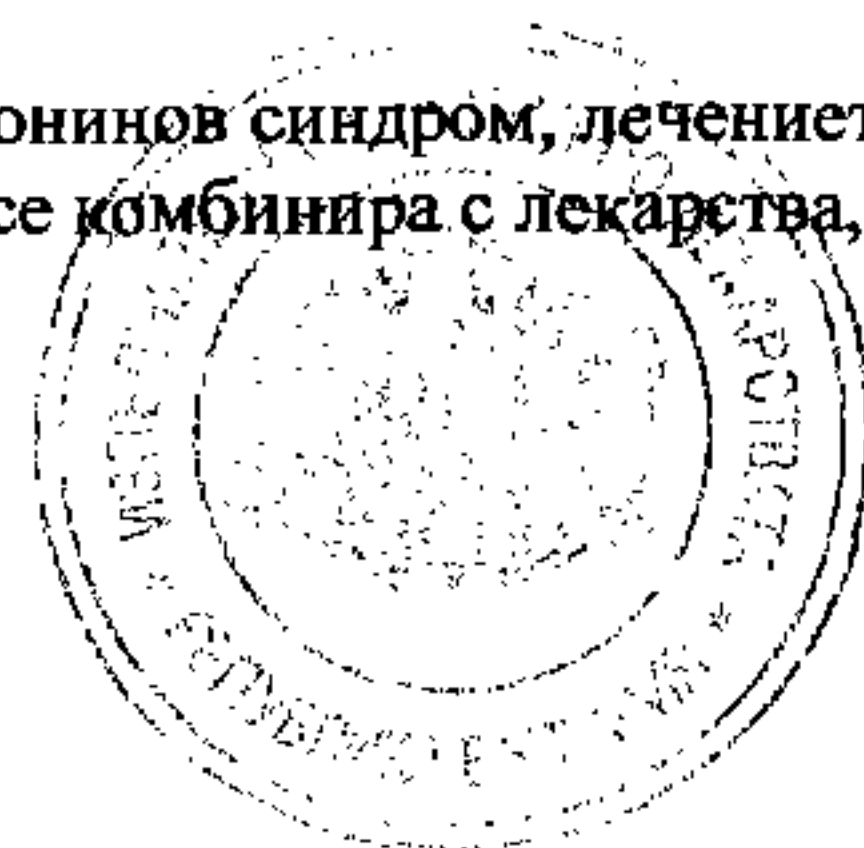
Мания/хипомания могат да се наблюдават в малка част от пациентите с промени в настроението, които са били лекувани с антидепресанти, включително венлафаксин. Както и други антидепресанти, венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза или фамилна анамнеза за биполарни разстройства. При лечение на депресивната фаза на манийно-депресивна психоза, тя може да прерастне в манийна фаза.

Гърчове:

Гърчове се появяват много рядко. Както и при други антидепресанти, внимателното дозиране съчетано с постоянно и стриктно наблюдение на пациентите са много важни при пациенти с епилепсия и/или органично заболяване на мозъка. При поява на гърчове, лечението следва да се преустанови.

Серотонинов синдром:

Поради механизма на действие на венлафаксин и риска от серотонинов синдром, лечението с него трябва да се извършва с повишено внимание в случаите, когато се комбинира с лекарства, които



повлияват серотонинергичните невротрансмитерни системи, напр. триптани, селективни MAO инхибитори (моклобемид, толоксатон), линезолд, селективни инхибитори на серотониновите рецептори или литий (виж т. 4.5).

Малигнен невролептичен синдром:

Както и селективните инхибитори на серотониновите рецептори, така и венлафаксин следва да се прилага с повишено внимание при пациенти вече приемащи антипсихотици, тъй като симптоми предполагащи малигнен невролептичен синдром са наблюдавани при тези комбинации (виж т. 4.5).

Мидриаза и закритоъгълна глаукома:

Във връзка с лечението с венлафаксин може да се получи мидриаза. Препоръчително е пациентите с повишено вътреочно налягане, предразположени към развитие на закритоъгълна глаукома, да бъдат наблюдавани отблизо.

Чернодробна и бъбречна функция:

Преди започване на лечението, следва да се изследва чернодробната и бъбречната функция на пациентите. При пациенти с чернодробна цироза или средна до тежка бъбречна дисфункция клирънса на венлафаксин и активния му метаболит е забавен и елиминационния полуживот е удължен. Може да се наложи използването на по-ниска доза и по-рядко приложение. Както и другите антидепресанти, венлафаксин следва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Диабет:

При пациенти болни от диабет лечението с SSRI/SNRI може да повлияе глюкозния контрол. Дозата на инсулина и/или пероралния антидиабетичен продукт може да се наложи да бъде коригирана.

Хипонатриемия и SIADH (синдром на нарушената секреция на ADH):

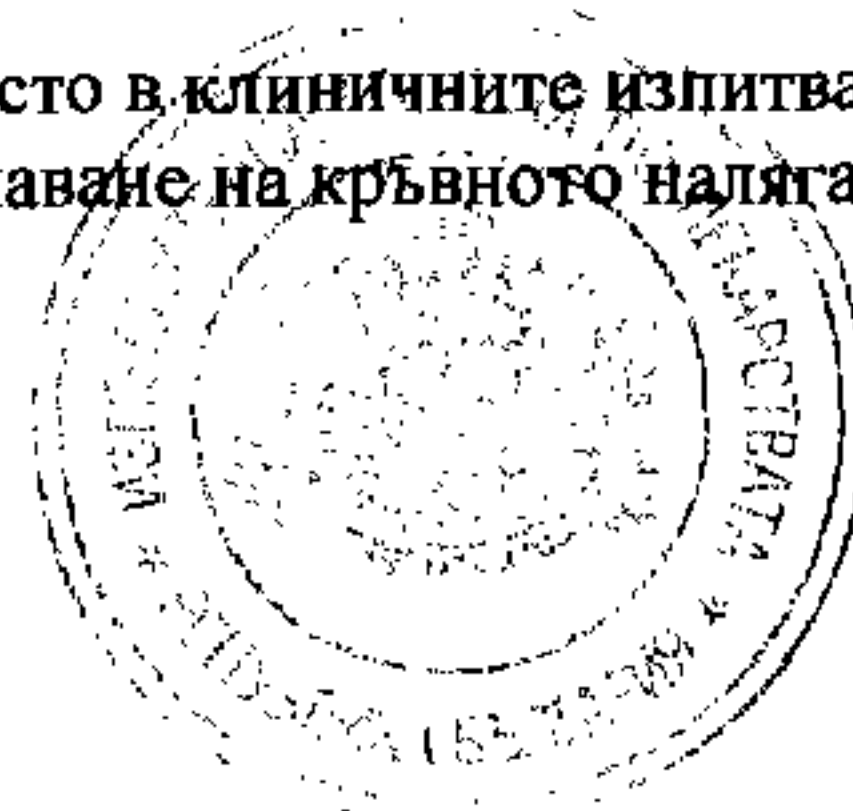
Има само един описан случай на хипонатриемия във връзка с антидепресанти (вкл. SSRI), вследствие на преходен SIADH (синдром на нарушената секреция на ADH). В повечето случаи това става при възрастни пациенти, пациенти на лечение с диуретици или такива с намален плазмен обем поради други причини. В постмаркетингови проучвания е имало само редки случаи на SIADH при лечение с венлафаксин при възрастни пациенти. Въпреки че тези събития са възникнали при лечение с венлафаксин, никаква причинно-следствена връзка не е установена. Има описани редки случаи на хипонатриемия при лечение с венлафаксин повечето сред възрастни пациенти, които се възстановяват след прекъсване лечението с венлафаксин. Приложението на венлафаксин следва да се извършва с внимание, особено при възрастни пациенти и особено ако те са на лечение с диуретици или ако имат хиповолемия.

Внимателно дозиране с постоянно и стриктно наблюдение на пациента се налага при:

- Нарушение в уринирането (напр. простатна хипертрофия, въпреки че подобни проблеми не се очакват тъй като антихолинергичния ефект на венлафаксин е слаб);
- Остра закритоъгълна глаукома, повишено вътреочно налягане (отново има малък риск от възникване на проблеми при лечение с венлафаксин поради слабия му антихолинергичен ефект);
- Ниско или високо кръвно налягане;
- Сърдечни състояния като проводни нарушения, ангина пекторис или пресен миокарден инфаркт. В такива случаи трябва да се вземат стандартните предпазни мерки и лекарствените продукти, които се прилагат в съчетание с венлафаксин следва внимателно да се дозират;

Сърдечно-съдови заболявания, ниско или високо кръвно налягане:

Дозо-зависимо повишение на кръвното налягане е наблюдавано често в клиничните изпитвания, особено при дневни дози по-големи от 200mg. Постоянното повишаване на кръвното налягане



може да има нежелани последствия. При пациенти на венлафаксин се препоръчва измерване на кръвното налягане. Намаление на дозата или прекъсване на лечението се има в предвид при пациенти които имат постоянно повишение на кръвното налягане (остра и неконтролируема хипертензия) при приемане на венлафаксин. Възможно е да има ускорение на пулса, особено при високи дози. Трябва да се обърне внимание на пациенти, при които ускорения пулс може да влоши протичането на съпътстващи заболявания.

Наблюдавани са значителни нарушения на контрола на кръвното налягане (хипер- и хипотензия) и проводни нарушения, особено при възрастни пациенти, описана е възможна връзка на венлафаксин и остра миокардна исхемия. Следователно венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с остра миокардна исхемия, остра цереброваскуларна болест или друго доказано сърдечно заболяване, което може да увеличи риска от камерни аритмии.

Значими промени в PR, QRS или QT интервалите са забелязани рядко в пациенти лекувани с Венлафаксин в клиничните проучвания.

Хиперхолестеролемия:

При пациенти на Венлафаксин, които са лекувани в продължение на поне 3 месеца в плацебо-контролирани дългосрочни проучвания, е възможно да се появи клинично значимо повишение на холестерола. По време на дългосрочно лечение следва да се обърща внимание на серумното ниво на холестерола на пациентите. При възникване на хиперхолестеролемия, следва да се обмисли лечението или преминаване на друг антидепресант.

Възрастни:

Възрастните пациенти са често по-чувствителни към антидепресанти. Увеличаването на дозата трябва да става с особено внимание (виж т. 4.2).

Риск от кървене:

Рискът от кървене от кожата и лигавиците може да се повиши при пациенти на венлафаксин. Както и при други лекарства, които повлияват обратното серотониново захващане, венлафаксин следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с повишен риск от кървене.

Симптоми на отнемането наблюдавани при спиране лечението с венлафаксин:

Симптоми на отнемането след прекъсване на лечението са чести особено ако прекъсването е рязко (виж т. 4.8).

Риска от поява на симптомите на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително от продължителността на лечението и дозировката, и степента на намаление на дозата. Замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения на съня (вкл. инсомния и ярки сънища), тревога и безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са сред най-честите симптоми.

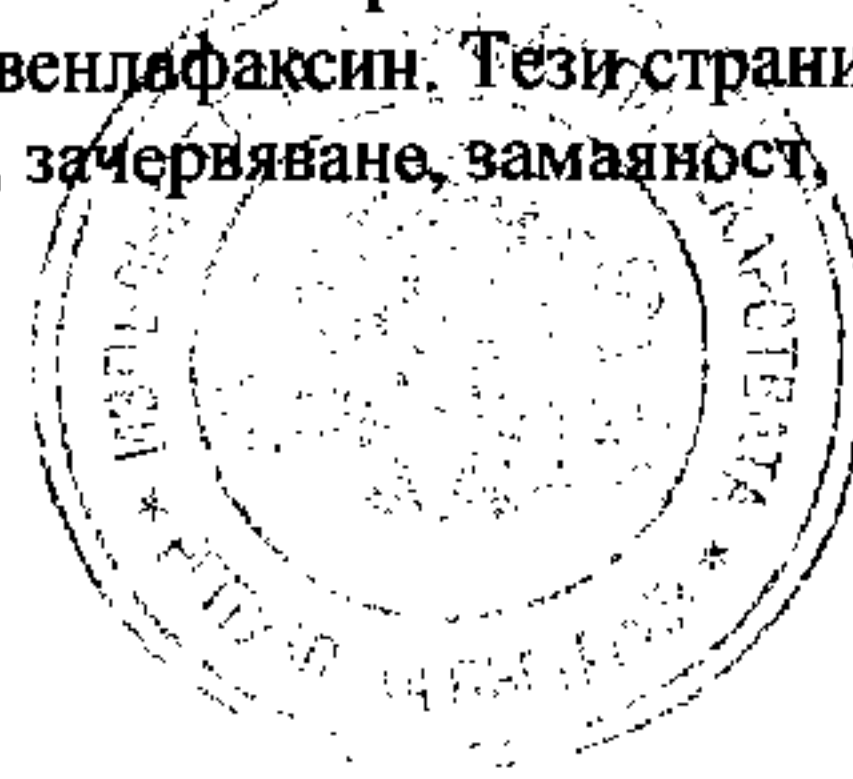
Обикновено тези симптоми са леки до средни, но при някои пациенти могат да бъдат и тежки по интензитет. Те обикновено се проявяват в първите няколко дена от прекъсване на лечението, но има много редки случаи, в които се появяват и при пропускане на една доза по невнимание.

Обикновено тези симптоми са само-ограничаващи се и отминават в рамките на 2 седмици, като при някои пациенти могат да персистират по-дълго (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва при прекъсване на лечението, дозите да се понижават постепенно в рамките на няколко седмици или месец, в зависимост от нуждите на пациента виж Симптоми на отнемането наблюдавани при спиране лечението с венлафаксин, т.4.2)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

MAO-инхибитори:

Нежелани реакции (някои от които тежки) са наблюдавани при случаи, в които лечението с венлафаксин е започнало скоро след прекъсване на лечение с MAO-инхибитори и когато лечение с MAO-инхибитори е започнало скоро след прекъсване на лечението с венлафаксин. Тези странични реакции включват: тремор, потене, миоклонии, гадене, повръщане, зачервяване, замаяност,



хипертермия със симптоми приличащи на малигнен невролептичен синдром. Поради наличието на такива реакции и тежките (понякога дори фатални) взаимодействия, описани при съвместно приложение или приложение непосредствено след МАО-инхибитори, или други антидепресанти с фармакологичен ефект близък до този на венлафаксин, той не трябва да се прилага съвместно с МАО-инхибитор или в рамките на 14 дена след прекъсването на лечение с МАО-инхибитори. Лечение с МАО-инхибитор следва да започва не по-рано от 7 дена след спиране лечението с венлафаксин (виж т. 4.3).

При започване лечение с венлафаксин 14 дена след лечение с МАО-инхибитор е добре да се започне с единична дневна доза от 37.5 mg венлафаксин за първите няколко дена.

Горните препоръки за специфичните интервали между прекъсване на лечението с МАО-инхибитори и започване лечение с венлафаксин се базират на данни свързани с необратими МАО-инхибитори. Интервалът необходим между прекъсване на лечението с моклобемид (обратим МАО-инхибитор) и започване на лечение с венлафаксин може да е под 14 дена. Все пак поради риска от нежелани реакции (като по-горе описаните), свързани с МАО-инхибитри, следва да се осигури достатъчен период на изчистване при преминаване на пациентите от моклобемид на венлафаксин. При определяне на достатъчен период на изчистване следва да се вземат под внимание фармакологичните особености на моклобемид, както и клиничната оценка на всеки отделен пациент от лекаря.

Активни вещества с риск от серотонинов синдром:

Поради механизма на действие на венлафаксин и риска от серотонинов синдром, приложението му трябва да става с повишено внимание, в случаите когато се налага лечение в комбинация с лекарстава, повлияващи серотонинергичните невротрансмитерни системи, например: триптани, селективни МАО – инхибитори (моклобемид, толуксатон), линезолид, SSRI или литий (виж т. 4.4).

Активни вещества с риск от малигнен невролептичен синдром:

Както и при SSRI венлафаксин следва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които вече получават антипсихотици, тъй като симптоми, предполагащи малигнен невролептичен синдром са описани при приложението на тези комбинации (виж т. 4.4).

Алфа и бета симпатомиметици:

Алфа и бета симпатомиметици (адреналин, норадреналин, допамин) в случай на кръвоспиращи процедури, включващи подкожни и инжекции във венците могат да причинят нарушение в камерната честота на сърцето, поради повишена сърдечна възбудимост.

Венлафаксин в съчетание с интравенозно приложени алфа и бета адреномиметици може да причини пристъпно повишение на кръвното налягане, с възможно нарушение на сърдечния ритъм (нарушение на достъпа на симпатомиметичния лекарствен продукт до симпатиковите фибри).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*):

Съвместното приложение на венлафаксин с жълт кантарион може да доведе до потенциране на серотонинергичната активност с повишаване честотата на странични реакции.

Електроконвулсивна терапия:

Има малко клиничен опит за приложение на венлафаксин на фона на електроконвулсивно лечение. Препоръчва се то да се провежда с повишено внимание тъй като е описана увеличена продължителност на гърчовете при лечение с SSRI антидепресанти.

Алкохол:

Фармакокинетичните профили на венлафаксин, ODV и етанол не се променят след приемане на етанол (0.5 g/kg, веднъж дневно) от здрави доброволци. Венлафаксин не увеличава нарушението на мисловните и моторните способности, причинено от алкохола. Все пак, както при всички лекарства



повлияващи нервната система не се препоръчва приемането на алкохол в комбинация с венлафаксин.

Антикоагуланти:

Приложението на селективни инхибитори на серотониновия обратен захват (SSRIs), трябва да става с повишено внимание при съвместно приложение с антикоагуланти (НСПВС, производни на салициловата киселина, тиклопидин и др.) или други лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от кървене. Трябва да се внимава при пациенти с нарушение в кръвосъсирването.

Лекарства за понижаване на теллото:

Безопасността и ефективността на венлафаксин в комбинация с лекарства за понижаване на теллото (вкл. фентермин) не е била установена. Съчетаната употреба на венлафаксин хидрохлорид и лекарства за понижаване на теллото не се препоръчва. Венлафаксин хидрохлорид сам по себе си или в комбинация с други лекарства не е предназначен за понижаване на теллото.

Клозапин:

След приложение на венлафаксин има случаи на повишено ниво на клозапин, свързани със странични реакции като гърчове.

Варфарин:

При пациенти на лечение с варфарин са описани случаи на усилване на антикоагулантния ефект, включително увеличение на протромбиновото време, парциалното тромбoplastиново време или международното нормализирано отношение времето на кървене/съсирване (INR) след приемане на венлафаксин.

Литий и Диазепам:

Фармакокинетичните свойства на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин (ODV) не се променят, когато на здрави доброволци се прилага венлафаксин (в дозов режим от 50 mg на всеки 8 часа) заедно с диазепам (единична доза от 10 mg) или литий (единична доза от 600 mg). Приложението на венлафаксин няма ефект върху психомоторните и психометричните ефекти индуцирани от лития. Има данни за взаимодействия между литий и венлафаксин, водещи до увеличени литиеви нива.

Циметидин:

Циметидин инхибира first-pass – метаболизма на венлафаксин, но няма ефект върху формирането или елиминирването на О-дезметилвенлафаксин (ODV), който е в много по-големи концентрации в системното кръвообращение. Не са необходими корекции в дозировката при едновременно приложение на венлафаксин и циметидин. При възрастни пациенти и такива с чернодробна дисфункция е възможно взаимодействието да е по-силно изразено и при тях се препоръчва внимателно наблюдение при едновременно приложение на венлафаксин и циметидин.

Рисперидон:

По време на едновременно приложение на венлафаксин и рисперидон, венлафаксин увеличава AUC (+32%) на рисперидон и понижава CL/F (-38%) докато AUC на 9- хидрооксирисперидон и активния метаболит (рисперодон и 9-ОН- рисперодон) не е значимо променен.

Индинавир:



Фармакокинетично проучване с индинавир показва 28% понижение на AUC и 36% понижение на C_{max} на индинавир. Индинавир не променя фармакокинетиката на венлафаксин и ODV. Клиничното значение на това взаимодействие не е ясно.

Халоперидол:

При приложение на венлафаксин в условия на стабилно състояние се понижава пероралния клирънс на халоперидол, което води до повишение на AUC на халоперидол. В допълнение C_{max} на халоперидол се увеличава при съвместно приложение с венлафаксин, докато елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) остава непроменен. Механизмът на това взаимодействие остава неизвестен.

Имипрамин:

Вероятно имипрамин инхибира CYP2D6-медираното образуване на O-дезметилвенлафаксин. Все пак общата концентрация на двете активни вещества венлафаксин and O-дезметилвенлафаксин (ODV) не се повлиява от едновременното приложение с имипрамин и следователно не е необходима корекция в дозировката. Фармакокинетичните характеристики на имипрамин и 2-ОН- имипрамин не се повлияват от венлафаксин. Все пак AUC, C_{max} and C_{min} на дезипрамин се увеличават с приблизително 35% при наличие на венлафаксин. На лице е 2.5 – 4.5кратно увеличение на AUC на 2-ОН- дезипрамин.

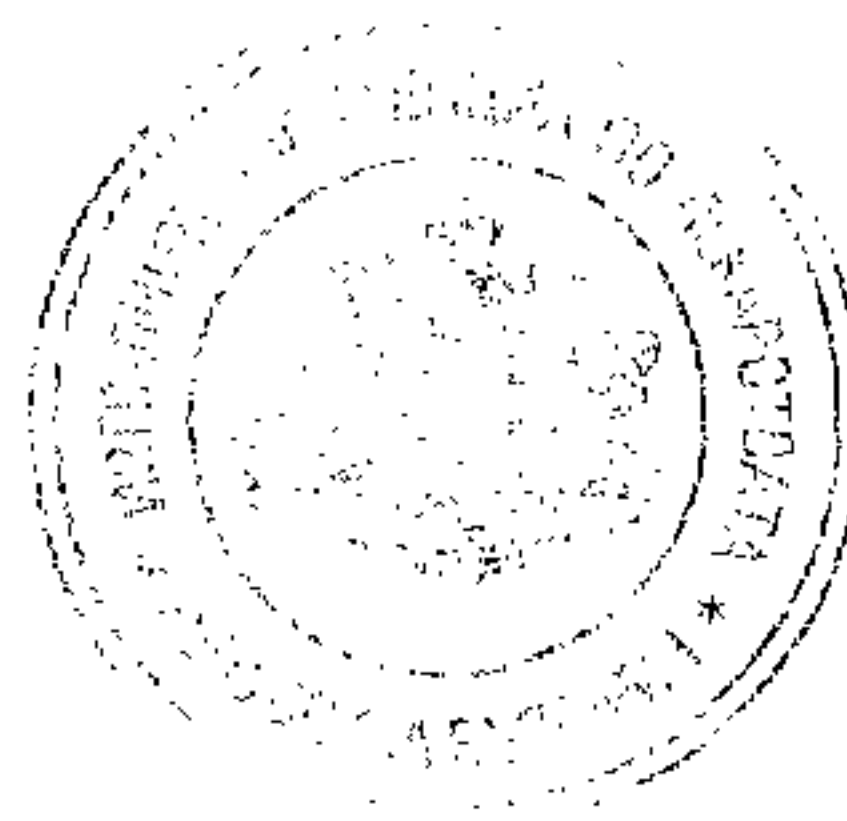
Ретроспективна оценка на пациенти на комбинирано лечение с венлафаксин и антихипертензивни или хипогликемични лекарства при клинични проучвания не дава сведения, предполагащи несъвместимост на лечение с венлафаксин и лечение с подобни лекарства.

Няма клинични проучвания на ефекта от комбинации от венлафаксин и други антидепресанти.

Активни вещества, които инхибират CYP2D6 and CYP3A4:

Основните пътища на елиминиране на венлафаксин са чрез CYP2D6 и CYP3A4 системите. Венлафаксин се метаболизира главно в черния дроб от изоензим CYP2D6 до активния си метаболит O-дезметилвенлафаксин (ODV) и от CYP3A3/4 до N-дезметилвенлафаксин. CYP2D6. Въз основа на фармакокинетичния профил на венлафаксин при пациенти, едновременно приемащи CYP2D6 инхибитори не е необходима корекция на дозата. Взаимодействията при едновременно приложение на венлафаксин с CYP2D6 и CYP3A4 инхибитори (двата най-важни пътя на елиминация) не са проучени. Въпреки че CYP3A4 е по-слабо застъпен път в метаболизма на венлафаксин в сравнение с CYP2D6, има възможност за клинично значимо взаимодействие между инхибитори на CYP3A4 метаболизма и венлафаксин, което може да доведе до високи плазмени нива на венлафаксин в бавни CYP2D6 метаболитори (7% от населението в Европа). Поради това мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол, еритромицин, циметидин, верапамил) или лекарствени комбинации, които инхибират CYP2D6 и CYP3A4 следва да се прилагат съвместно с венлафаксин само при строги индикации. Едно фармакокинетично проучване показва увеличени нива на AUC (+36%) при бързи метаболитори на CYP2D6 системата, докато много голямо увеличение (до около 200%) на AUC е наблюдавано при индивиди лоши метаболитори на CYP2D6 системата.

Активни вещества, които се метаболизират от цитохром P450:



In vitro и/или in vivo проучвания показват, че венлафаксин е сравнително слаб инхибитор на CYP2D6 и че венлафаксин не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Свързването на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин с плазмени протеини е 27% и 30% съответно. Поради това взаимодействията причинени от свързване с протеини на венлафаксин и неговия най-важен метаболит са слабо вероятни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни за ефекта от употребата на венлафаксин при бременни жени. Ограничените данни, събрани досега, не показват увеличен риск от вродени аномалии или други нежелани реакции върху бременността или нероденото дете. Опити с животни са показали репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалния риск при хора е неизвестен.

Ако венлафаксин се е прилагал продължително време до времето за раждане, може да се очаква проява на симптоми на отнемането при новороденото. Венлафаксин не трябва да се прилага при бременни, освен при крайна необходимост.

Кърмене:

Венлафаксин и активният му метаболит се екскретират с млякото. Не са ясни последствията от това за кърмачето. Поради това трябва да се вземе решение да се спре/продължи кърменето или да се спре/продължи лечението с венлафаксин като се взимат под внимание ползите от кърменето за детето и ползите от лечението с венлафаксин за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Венлафаксин не повлиява психимоторните, когнитивните или комплексните поведенчески мотиви при здрави възрастни. Всяко психоактивно лекарство, обаче може да инхибира способността за ясна преценка и шофиране. Поради това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за евентуални нарушения в тяхната способност за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациентите с депресия показват множество симптоми, които са свързани с (или се отнасят към) клиничния статус на болестта. Поради това понякога е трудно да се прецени дали наблюдаваните симптоми са резултат на самата болест или са нежелана реакция към лекарството.

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходяща степен.

Следните нежелани реакции са разделени в следните категории:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ to $< 1/10$

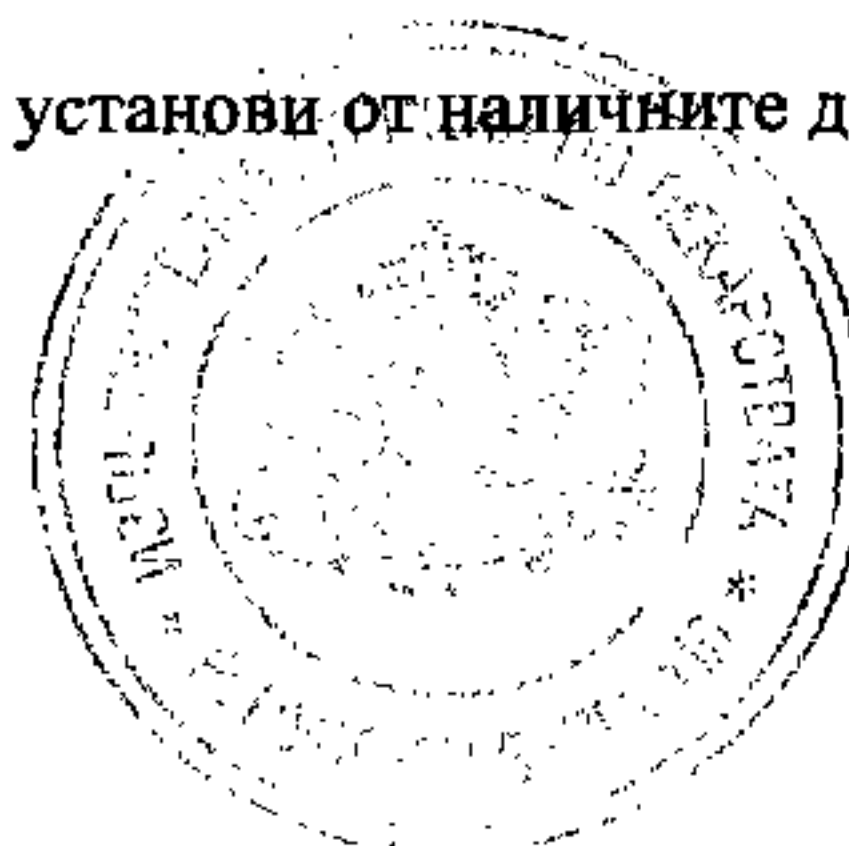
Нечести: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$

Много редки: $< 1/10,000$, неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни).

Изследвания:

Редки: удължено време на кървене.



Сърдечни нарушения:

Нечести: аритмии, вкл. тахикардия
Много редки: удължаване на QRS и QT интервала.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: екхимози, кръвене от лигавиците.
Редки: удължено време на кръвене, тромбоцитопения.
Много редки: кръвни заболявания (вкл. агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения).

Нарушения на нервната система:

Чести: сънливост, виене на свят, главоболие, повишен мускулен тонус, парестезия, тремор.
Нечести: миоклонус.
Редки: гърчове, малигнен невролептичен синдром, серотонинов синдром.
Много редки: екстрапирамидни нарушения (вкл. дистония и дискинезия), тардивна дискинезия

Нарушения на очите:

Чести: нарушена акомодация, мидриаза, визуални нарушения.
Много редки: закритоъгълна глаукома, тежка глаукома.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум в ушите (тунитус).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: прозяване.

Много редки: еозинофилна пневмония със симптоми на диспнея, гръдна болка .

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: понижен апетит, запек, гадене, повръщане, сухота в устата.
Нечести: променен вкус, бруксизъм, диария.
Много редки: панкреатит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: нарушено уриниране (в частност - непреодолим позив за уриниране)
Нечести: задръжка на урината.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: потене (вкл. и нощното потене).
Нечести: дерматит, фотосензитивни реакции, обрив, алопеция.
Много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, сърбеж, пруритус, уртикария.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки: рабдомиолиза.

Нарушения на ендокринната система:

Много редки: увеличени нива на пролактин.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: увеличен серумен холестерол (особено при продължително лечение)



и използване на високи дози), загуба на тегло.
Нечести: хипонатремия, затлъстяване.
Редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Съдови нарушения:

Чести: високо кръвно налягане, вазодилатация (най-често флъш синдром), екхимози, кръвене от лигавиците
Нечести: хипотензия, позиционна хипотензия, синкоп.
Редки: хеморагия (вкл. церебрална хеморагия), гастроинтестинално кръвене.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/лесна уморемост.

Нарушения на имунната система:

Нечести: фотосензитивна реакция.
Много редки: анафилаксия.

Хепато-биларни нарушения:

Не чести: промяна в чернодробните ензими.
Редки: хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Чести: нарушение в еякулацията/оргазма при мъжете, липса на оргазъм, еректилна дисфункция, намалено либидо.
Нечести: нарушения в оргазма при жените, менорагия.

Психични нарушения:

Чести: кошмарни съновидения, невъзможност за заспиване, нервност, седация
Нечести: възбуда, апатия, халюцинации.
Редки: маниакални реакции, суицидни идеация/поведение, психомоторна възбуда/акатизия (виж т. 4.4)
Много редки: делириум.

Следните нарушения са били наблюдавани при постмаркетингово проучване:

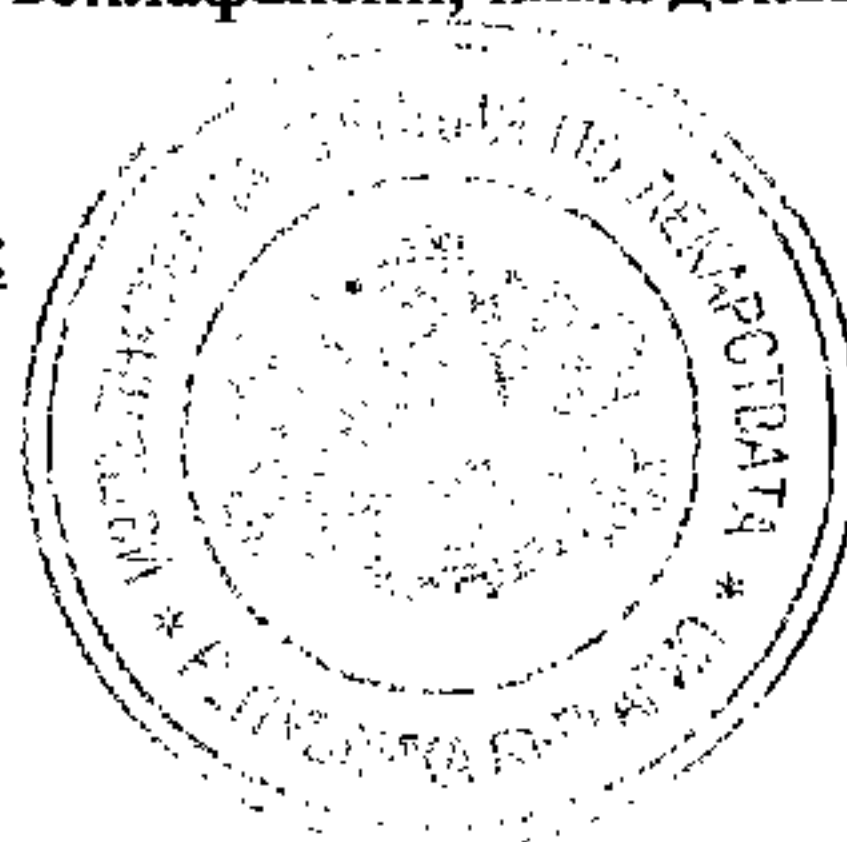
Сърдечно-съдови нарушения: сърдечна недостатъчност, аритмии, гръдна болка
Респираторни нарушения: интерстициална пневмония
Стомашно-чревни нарушения: панкреатит.
Нарушения на кръвта и лимфната система: хеморагия (вкл. мозъчен кръвоизлив), кръвна дискразия (вкл.агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Психични нарушения: възбуда, делириум.

Също така се наблюдават и следните нежелани реакции:

Общи нарушения: главоболие, коремна болка, болка в гърба, грипоподобен синдром, болка, инфекции.
Респираторни нарушения: фарингит, ринит, синусит.

Въпреки че тези реакции са възникнали по време на лечение с венлафаксин, няма доказана причинно-следствена връзка с венлафаксин.

Симптоми на отнемането при прекъсване на лечението с SSRI:



Прекъсване лечението с венлафаксин (особено когато е рязко) обикновено води до поява на симптоми на отнемането. Замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения в съня (вкл. инсомния и кошмарни съновидения), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-честите нежелани реакции. Обикновено те са леки до средни и са самолимитиращи се, въпреки това при някои пациенти могат да са тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато по-нататъшно лечение с венлафаксин не е необходимо, то постепенно да се прекъсне, чрез бавно понижаване на дозата (виж т. 4.2 и т. 4.4).

4.9 Предозиране

Има постмаркетингови съобщения за смъртоносно свръхдозироване на венлафаксин, особено в комбинация с алкохол и/или други лекарства.

Симптоми

Симптомите на предозиране включват нарушения в съзнанието (от сънливост до кома), но също така възбуда, стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, тремор, (леки) хипертензия и тахикардия. Промени в електрокардиограмата (удължаване на QT интервала, блок в снопа на Хис, удължен QRS-комплекс), синусова тахикардия и камерна тахикардия, брадикардия, хипотензия, епилептични пристъпи, вертиго и кома.

Лечение

Трябва да се осигурят чисти дихателни пътища, оксигенация и вентилация. Лечението се състои от мерки за намаляване на абсорбцията (като напр. стомашна промивка ако е приложена скоро след приема на големи количества или прилагане на активен въглен в комбинация с натриев сулфат) и е най-вече симптоматично. Предизвикване на повръщане не се препоръчва ако има риск от аспирация. Сърдечния ритъм и жизнените показатели следва да се следят отблизо. Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин не се елиминират чрез диализа. Не е познат специфичен антидот на венлафаксин.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресант, АТС-код: N 06 AX 16

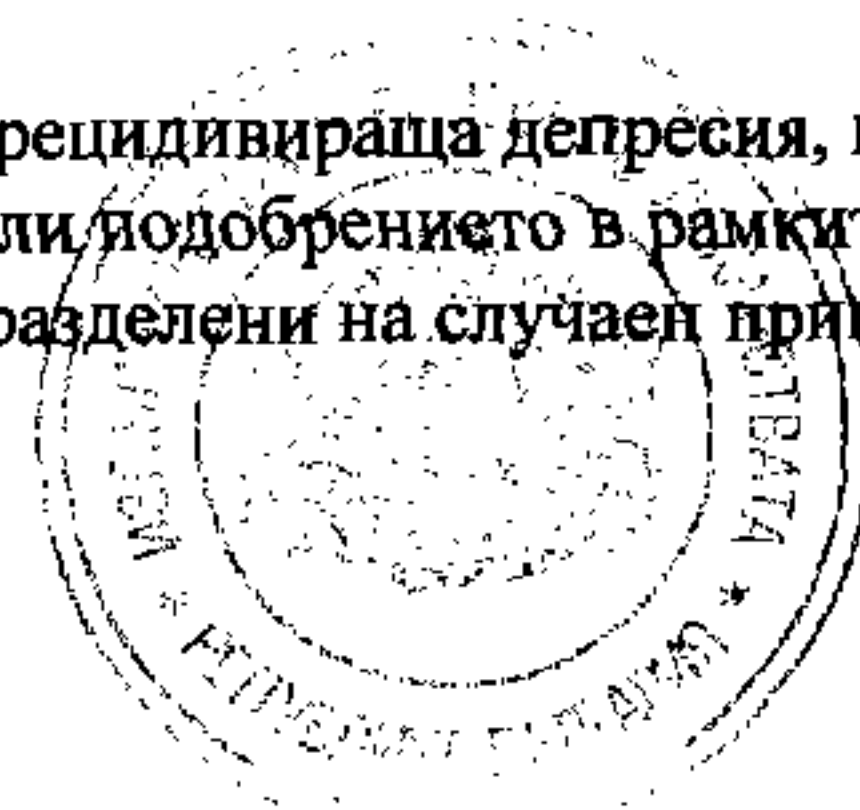
Венлафаксин е структурно НОВ антидепресант, който химически не принадлежи към трицикличните, тетрацикличните или други познати антидепресанти.

Преklinичните изпитвания показаха, че Венлафаксин и неговия главен метаболит О-дезметилвенлафаксин (ODV), са мощни инхибитори на обратното захващане на серотонин и адреналин. Венлафаксин също така слабо потиска обратното захващане на допамин. Изследвания при животни показват, че трицикличните антидепресанти могат да понижат активността на бета-норадренергичните рецептори след продължителна употреба. За сравнение венлафаксин и активния му метаболит понижават активността на бета-норадренергичните рецептори както след една доза, така и след продължително лечение. Клиничното значение на този ефект е все още неясно. Венлафаксин и главния му метаболит показват еднаква активност по отношение влиянието им върху обратното захващане на невротрансмитери в нервната система.

При плъхове венлафаксин няма практически никакъв афинитет към мускариновите холинергични, H₁-хистаминови или α_1 рецепторите *in vitro*. Венлафаксин не потиска моноамино оксидазата (MAO).

Епизоди на тежка депресия:

В едно клинично проучване амбулаторни пациенти с анамнеза за рецидивираща депресия, които са се повлияли добре от венлафаксин до 8-та седмица и са поддържали подобреното в рамките на първите 6 месеца на открито лечение (open-label) с венлафаксин разделени на случаен принцип и



са продължили лечението с венлафаксин или плацебо за 12 месеца. Значимо по-малко пациенти на венлафаксин са показали симптоми на възобновяване на депресията в сравнение с тези на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Венлафаксин се абсорбира почти напълно и е подложен на активен метаболизъм като така се формира активния метаболит О-дезметилвенлафаксин. Абсолютната бионаличност на венлафаксин при приложение на капсули с удължено действие е същата като на формата с бързо освобождаване – около 40-45%. След приложение на еднакви дневни дози венлафаксин (както под формата на таблетки с бързо действие два пъти дневно, така и като капсули с удължено действие веднъж дневно) площта под кривата на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин е една и съща. След приложение на капсули с удължено действие пиковата плазмена концентрация на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се достига за около приблизително 6 до 9 часа. Върховите концентрации на венлафаксин са по-ниски и промените в плазмената концентрация са малко по-малки след приложение на формата с бързо освобождаване.

Разпределение:

Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин са свързани с плазмените протеини приблизително в 27% и 30%.

Метаболизъм:

След абсорбция венлафаксин претърпява активна пресистемна метаболитна трансформация в черния дроб. Главния метаболит на венлафаксин е О-дезметилвенлафаксин, но венлафаксин също така се метаболизира и до N-дезметилвенлафаксин, N2O-дидезметилвенлафаксин и други по-маловажни метаболити. In vitro изследвания показват, че образуването на О-дезметилвенлафаксин се катализира от CYP2D6 и образуването на N-дезметилвенлафаксин се катализира от CYP3A3/4.

CYP2D6-медириания метаболизъм няма значение по отношение дозировките на венлафаксин при бавни и бързи метаболитатори. И в двете групи концентрацията на активните вещества (венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин) е еднаква.

Ескреция:

Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин основно се екскретират чрез бъбреците. Около 87% от единичната доза се открива в урината в рамките на 48 часа като непроменен венлафаксин, неконюгиран О-дезметилвенлафаксин, конюгиран О-дезметилвенлафаксин или по-маловажни метаболити.

Продължително приложение:

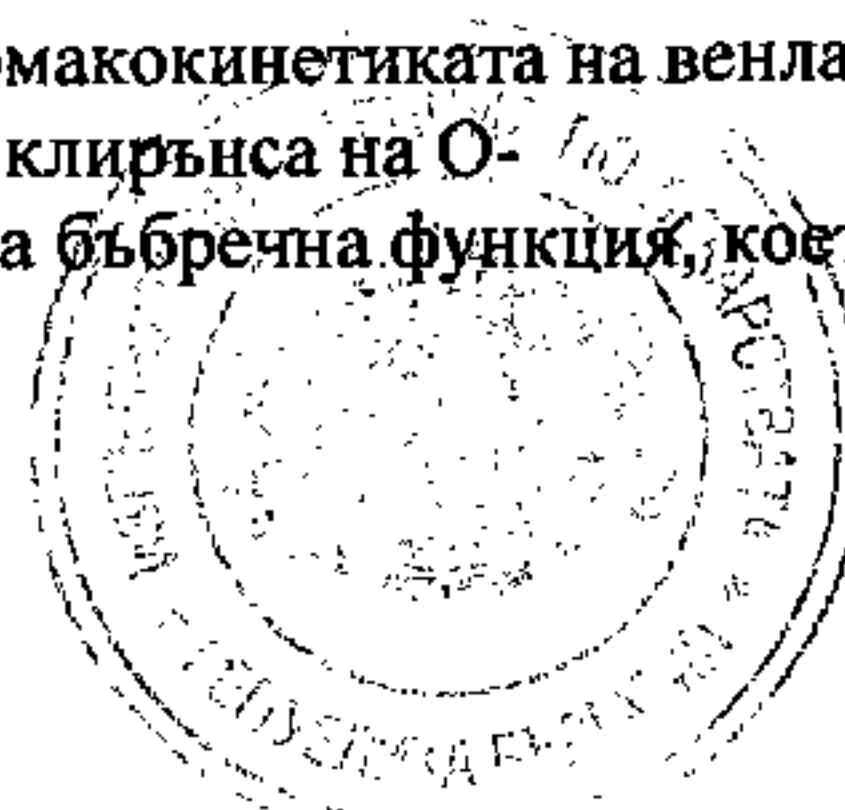
При продължително перорално приложение стабилни концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се достигат в рамките на 3 дена. При дози в рамките на 75 – 450 mg/ ден венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин показват линейна фармакокинетика. Не бе забелязано неочаквано натрупване на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин при хронично приложение на здрави доброволци.

Взаимодействие с храна и специални групи пациенти:

Приложението на венлафаксин заедно с храна няма ефект върху абсорбцията му и последващото образуване на О-дезметилвенлафаксин.

Полът и възрастта на пациентите няма значим ефект върху фармакокинетиката на венлафаксин.

При пациенти над 60 години се наблюдава 20% понижение на клирънса на О-дезметилвенлафаксин, това най-вероятно се дължи на нарушена бъбречна функция, което често се наблюдава при възрастни пациенти.



При някои пациенти с компенсирана чернодробна цироза фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин е значително променена. Понижението както на метаболизма на венлафаксин, така и на елиминацията на О-дезметилвенлафаксин води до по-високи плазмени концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин.

При пациенти със средно до тежко нарушение на бъбречната функция общия клирънс на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин е намален и елиминационния полуживот - удължен. Понижението на общия клирънс е най-силно изразено при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване на хроничната токсичност на венлафаксин преобладаваха ефекти от страна на ЦНС. Венлафаксин и неговия главен метаболит показват липса на мутагенен ефект в хора в множество *in vitro* и *in vivo* тестове. Дългосрочни проучвания с венлафаксин при мишки и плъхове не дават сведения за канцерогенеза. При проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти, но има ембриотоксични ефекти при плъхове. Понижение на феталното тегло и увеличение на мъртва ражданията и смъртността при новородените живонти са наблюдавани при дози малко над максималната дневна доза за хора. *In vitro* е наблюдавано частично блокиране на натриевите канали в сърцето при микромолярни концентрации. Връзката с появата на аритмия и камерни фибрилации след предозиране или потискане на метаболизма на венлафаксин е неясна.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

37.5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

Хипромелоза,
Амониев метакрилат съполимер (тип Б),
Натриев лаурилсулфат,
Магнезиев стеарат

Покритие:

Основен бутилиран метакрилат съполимер 12.5%

Капсулна обвивка:

Желатин
Титанов диоксид (E 171)

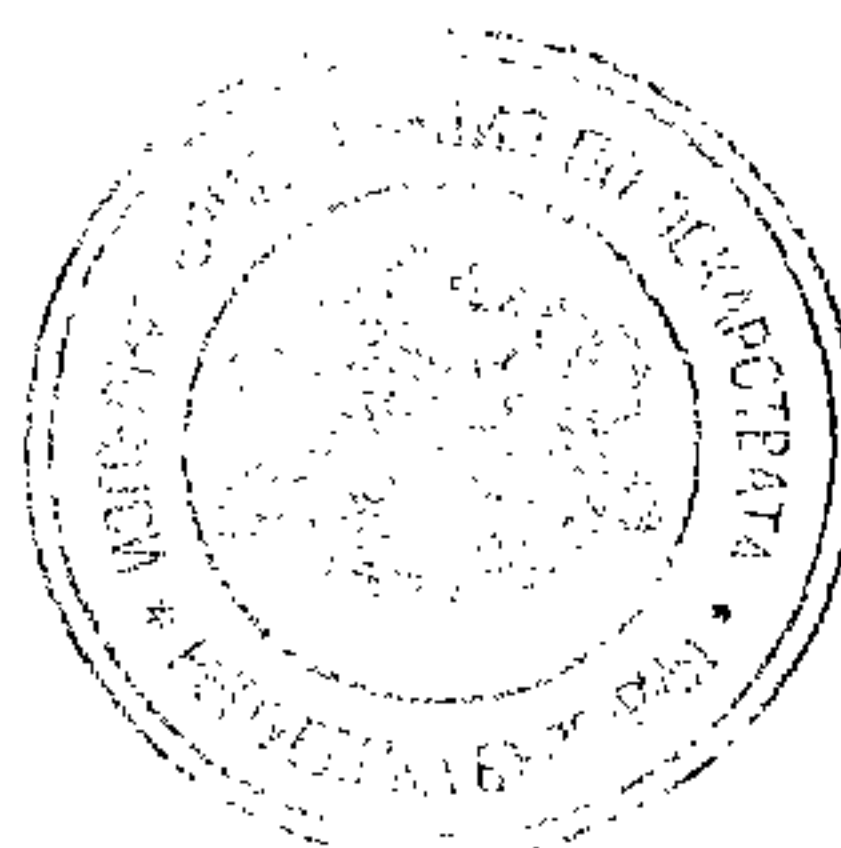
Масило:

Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (E1520)

75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

Хипромелоза
Амониев метакрилат съполимер (тип Б)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат



Обвивка:
Основен бутил метакрилат съполимер 12.5%

Капсулна обвивка:
Желатин
Титанов диоксид (E 171)
Червен железен оксид (E172)

Масило:
Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (E1520)

150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:
Хипромелоза,
Амониев метакрилат съполимер (тип Б),
Натриев лаурилсулфат,
Магнезиев стеарат

Покритие:
Основен бутил метакрилат съполимер 12.5%

Капсулна обвивка:
Желатин
Титанов диоксид (E 171)
Еритрозин (E127)
Индиготин И (E132)

Масило:
Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте при температура под 30 °C

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери
Опаковка от 28 и 98 капсули

Някои размери опаковки може да не са маркетират.



6.6 Указания за употреба и изхвърляне
Няма специални изисквания

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ozone Laboratories BV
2 Martinus Nijhofflaan, 2624 ES Delft,
Холандия

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Март, 2008

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2008

