

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СТАТА 19.12.08

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венлифт XL 37.5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Венлифт XL 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Венлифт XL 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Venlift XL 37.5 mg prolonged release capsules, hard

Venlift XL 75 mg prolonged release capsules, hard

Venlift XL 150 mg prolonged release capsules, hard

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Венлифт XL 37.5 mg - всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 42.43 mg венлафаксин хидрохлорид, еквивалентен на 37.5 mg венлафаксин (venlafaxine).

Венлифт XL 75 mg - всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 84.85 mg венлафаксин хидрохлорид, еквивалентен на 75 mg венлафаксин (venlafaxine).

Венлифт XL 150 mg - всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 169.71 mg венлафаксин хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg венлафаксин (venlafaxine).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване, твърди

Венлифт XL 37.5 mg - Капсулите от 37.5 mg са с размер "2" и са с розово тяло и сива непрозрачна капачка, надписани с черно мастило- RVn върху капачката и 37.5 върху тялото на капсулата.

Венлифт XL 75 mg- Капсулите от 75 mg са с размер "1" и са с розово непрозрачно тяло и капачка, надписани с черно мастило- RVn върху капачката и 75 върху тялото на капсулата.

Венлифт XL 150 mg- Капсулите от 150 mg са с размер "0" и са с непрозрачно, с цвят на карамел тяло и капачка, надписани с черно мастило- RVn върху капачката и 150 върху тялото на капсулата.



4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди

Превенция на повторна поява на големи депресивни епизоди

Лечение на генерализирано тревожно разстройство

Лечение на социално тревожно разстройство

Лечение на паническо разстройство с или без агорофобия

4.2 Дозировка и начин на приложение

Големи депресивни епизоди

Препоръчителната начална доза Венлифт XL е 75mg на ден, приемана веднъж дневно. Пациенти неотговарящи на начална дневна доза от 75mg, могат да се повлияят от увеличаване на дозата до максималната дневна доза от 375 mg. Увеличаването на дозата може да се прави на интервали от две и повече седмици. Ако клинично се налага при по-тежка симптоматика, увеличаването на дозата може да става на по-чести интервали, но не по-малко от 4 дни.

Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции, увеличаването на дозата трябва да се прави само след клинична преценка (виж раздел 4.4). Следва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите следва да се лекуват достатъчно време, обикновено в продължение на няколко месеца или по-дълго. Редовно трябва да се прави преценка на базата на всеки индивидуален случай. За превенция на повторна поява на големи депресивни епизоди може да се наложи дългосрочно лечение. Обикновено дозировката за превенция на повторна поява на големи депресивни епизоди е подобна на тази, използвана по време на първия епизод.

Лечението с антидепресанти трябва да продължи поне 6 месеца след поява на ремисия.

Генерализирано тревожно разстройство

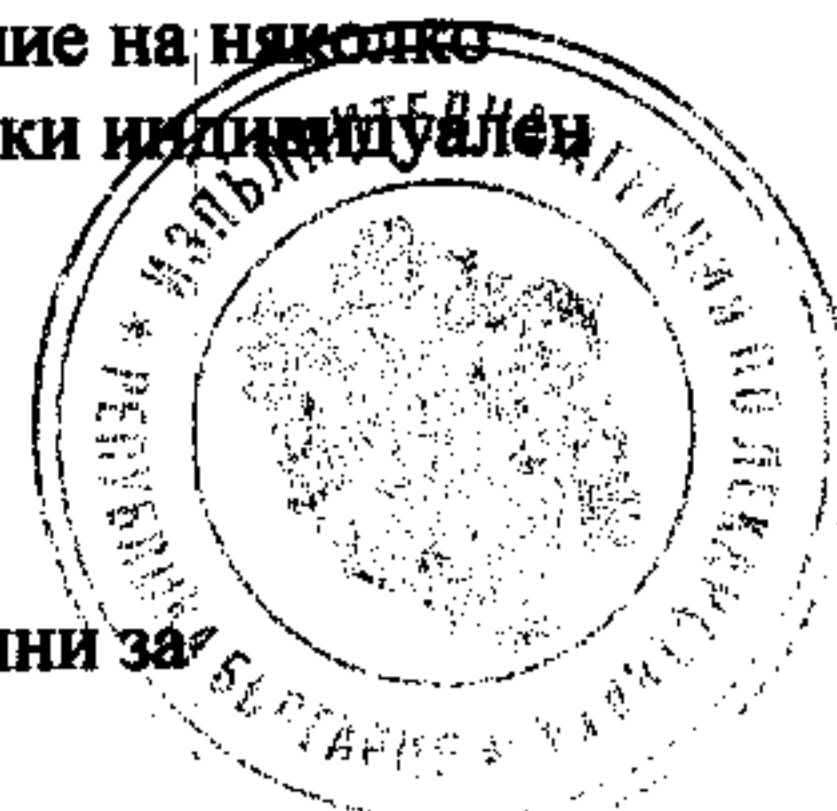
Препоръчителната начална доза Венлифт XL е 75mg на ден веднъж дневно. Пациенти неотговарящи на начална дневна доза от 75mg, могат да се повлияят от увеличаване на дозата до максималната дневна доза от 225 mg. Увеличаването на дозата може да се прави на интервали от две и повече седмици.

Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции, увеличаването на дозата трябва да се прави само след клинична преценка (виж раздел 4.4). Следва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите следва да се лекуват достатъчно време, обикновено в продължение на няколко месеца или по-дълго. Редовно трябва да се прави преценка на базата на всеки индивидуален случай.

Социално тревожно разстройство

Препоръчителната доза Венлифт XL е 75mg на ден веднъж дневно. Няма данни за допълнителни ползи от прилагането на по-високи дози.



Обаче при пациенти неотговарящи на начална дневна доза от 75mg, може да се обмисли увеличаване на дозата до максималната дневна доза от 225 mg. Увеличаването на дозата може да се прави на интервали от две и повече седмици.

Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции, увеличаването на дозата трябва да се прави само след клинична преценка (виж раздел 4.4). Следва да се поддържа най- ниската ефективна доза.

Пациентите следва да се лекуват достатъчно време, обикновено в продължение на няколко месеца или по- дълго. Редовно трябва да се прави преценка на базата на всеки индивидуален случай.

Паническо разстройство

Препоръчителната доза Венлифт XL е 37.5mg на ден, приемана веднъж дневно в продължение на 7 дни. След което дозата трябва да се увеличи на 75 mg дневно. Пациенти неотговарящи на дневна доза от 75mg, могат да се повлияят от увеличаване на дозата до максималната дневна доза от 225 mg. Увеличаването на дозата може да се прави на интервали от две и повече седмици.

Поради риск от дозозависими нежелани лекарствени реакции, увеличаването на дозата трябва да се прави само след клинична преценка (виж раздел 4.4). Следва да се поддържа най- ниската ефективна доза.

Пациентите следва да се лекуват достатъчно време, обикновено в продължение на няколко месеца или по- дълго. Редовно трябва да се прави преценка на базата на всеки индивидуален случай.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Не се препоръчва коригиране на дозите при пациенти в напреднала възраст. Както при всяка терапия обаче в тази възраст е необходимо повишено внимание (например поради възможността за бъбречно увреждане, потенциална промяна в невротрансмитерната чувствителност и афинитет, появяващи се с напредване на възрастта). Трябва винаги да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се мониторират внимателно, когато е необходимо повишаване на дозата.

Употреба при деца и юноши под 18 години

Венлафаксин не се препоръчва за лечение на деца и юноши под 18 години.

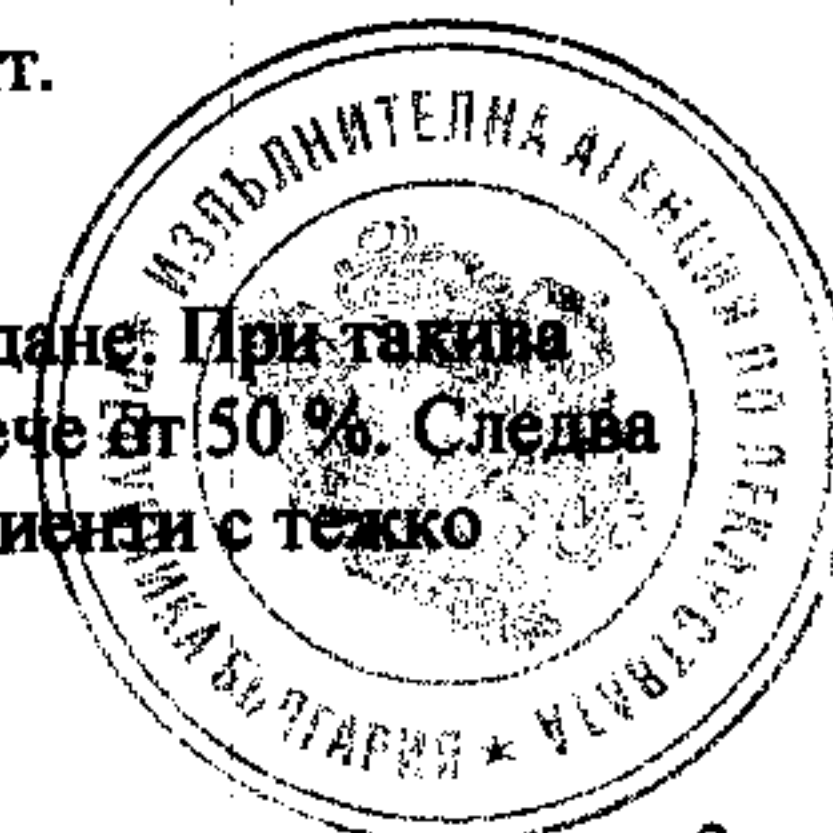
Контролните клинични проучвания при деца и юноши с голямо депресивно разстройство не са показали ефикасност и не са в подкрепа на използването на венлафаксин при тези пациенти (виж раздели 4.4 и раздел 4.8).

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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане като цяло следва да се има предвид намаляване на дозата с 50 %. Обаче поради междуиндивидуални колебания в стойностите на клирънса, може да се наложи преценка на дозата при всеки отделен пациент.

Съществуват ограничени данни за пациентите с тежко чернодробно увреждане. При такива пациенти се препоръчва повишено внимание и намаляване на дозата с повече от 50 %. Следва да се прецени потенциалната полза, сравнена с риска при лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане.



Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Въпреки че не се налага корекция на дозата при пациенти с ниво на гломерулна филтрация (GFR) между 30- 70 ml/ min, се препоръчва повишено внимание. При пациенти на хемодиализа, както и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/ min), дозата следва да се намали с 50 %. Поради междуиндивидуални колебания в стойностите на клирънса, е желателно индивидуално определяне на дозата.

Симптоми на отнемане при прекратяване на венлафаксин

Трябва да се избягва внезапно преустановяване на приема. При прекратяване на лечение с венлафаксин се препоръчва дозата постепенно да се понижи в течение на поне една до две седмици, за да се намали рискът от поява на симптоми на отнемане (виж раздел 4.4 и раздел 4.8). При поява на симптоми на непоносимост при понижаване на дозата или при преустановяване на лечението, може да се обмисли подновяване на преди това предписаната доза. Впоследствие лекарят може да продължи с понижаване на дозата за по- дълъг интервал от време.

За перорална употреба.

Препоръчва се Венлифт XL да се приема с храна, приблизително по едно и също време всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност. Капсулата не трябва да се дели, разчупва, сдъвква или поставя във вода.

Пациентите, лекувани с венлафаксин под формата на таблетки с незабавно освобождаване могат да се прехвърлят на лечение с венлафаксин под формата на капсули с удължено освобождаване като се запазва най- близката еквивалентна дневна доза. Примерно, венлафаксин под формата на таблетки с незабавно освобождаване от 37.5 mg , приемани два пъти дневно, могат да се заменят с венлафаксин под формата на капсули с удължено освобождаване от 75 mg, които се приемат веднъж на ден. Може да се наложи индивидуално определяне на дозата.

Венлифт XL съдържа сфери, освобождаващи постепенно активното вещество в стомашно чревния тракт. Неразтворимата част на сферите се елиминира и може да се види във фецеса.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към венлафаксин или към някое от помощните вещества.

Едновременно лечение с необратими моноамино оксидазни инхибитори (MAO- инхибитори) е противопоказно, поради риск от серотонинов синдром със симптоми като възбуда, тремор и хипертермия. Венлафаксин не бива да се прилага поне 14 дни след прекратяване на лечението с необратими MAO- инхибитори.

Приемът на Венлафаксин трябва да се прекрати поне 7 дни преди началото на лечение с необратими MAO- инхибитори (виж раздел 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Суицид/суицидни мисли или клинично влошаване



Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самонараняване и суицид (свързани със суицид събития). Този риск се запазва до настъпване на значителна ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи през първите няколко или повече седмици, пациентите трябва внимателно да се мониторира до настъпване на такова подобрене. Обичайно клинично наблюдение е рискът от суицид да се увеличи в ранните стадии на възстановяване.

Други психиатрични заболявания, при които се прилага венлафаксин, могат също да бъдат свързани с повишен риск от свързани със суицид събития. В допълнение тези заболявания могат да съпътстват голямо депресивно разстройство. Поради това при лечение на пациенти с други психиатрични разстройства трябва да се спазват същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Известно е, че при пациенти с история на свързани със суицид събития или при такива, проявяващи значителна степен на създаване на суицидни представи преди започване на лечението, рискът от суицидни мисли или суицидни опити е по-голям и те трябва да се мониторира внимателно по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства е показал повишен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти, по-млади от 25 години.

Успоредно с лекарствената терапия трябва да се провежда внимателно наблюдение на пациентите и най-вече на тези с висок риск, особено в началото на лечението и при промени в дозата. Пациентите (и тези, които се грижат за тях) трябва да са информирани за нуждата да се следи за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и веднага да потърсят медицинска помощ при наличие на тези симптоми.

Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

Венлифт XL не трябва да се прилага за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Поведение, свързано със самоубийство (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (преобладаваща агресия, поведение на противопоставяне, гняв) са наблюдавани по-често при клинични опити с деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти в сравнение с деца, лекувани с плацебо. Ако поради клинични съображения, въпреки това е решено да се проведе терапия, пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на симптоми за опити за самоубийство. Освен това, съществуват ограничени сведения относно дълготрайния ефект върху безопасността при деца и подрастващи, включително повлияване на растежа, сексуалното узряване и познавателното, емоционално и поведенческо развитие.

Серотонинов синдром

Както при останалите серотонинергични лекарствени продукти, така и при венлафаксин е възможна поява на серотонинов синдром- потенциално животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба с други лекарствени продукти, като MAO- инхибитори, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (виж раздел 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в менталния статус (например възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на автономната нервна система (например тахикардия, лабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (например хиперрефлексия, нарушена координация) и/ или гастроинтестинална симптоматика (например гадене, повръщане, диария).

Тясноъгълна глаукома

Докладвана е мидриаза във връзка с венлафаксин; затова пациентите с повишено вътреочно налягане или с риск от остра тясноъгълна глаукома трябва внимателно да се мониторира.



Кръвно налягане

Често са докладвани свързани с дозата повишавания на кръвното налягане при употребата на венлафаксин. В някои случаи в постмаркетинговата практика е докладвано драстично повишено кръвно налягане, изискващо незабавно лечение. Затова се препоръчва всички пациенти да се изследват за наличие на хипертония, която следва да се контролира преди да се започне лечение с венлафаксин. Кръвното налягане следва да се проверява периодично, след началото на лечението, както и при увеличаване на дозата. Повишено внимание се препоръчва при пациенти, при които съпътстващо заболяване би могло да се повлияе от повишаване на кръвното налягане, например пациенти с увредена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Особено при по- високи дози може да възникне ускоряване на сърдечната честота. Повишено внимание се препоръчва при пациенти, при които съпътстващото заболяване би могло да се повлияе от ускоряването на сърдечната честота.

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

Венлафаксин не е проучван при пациенти със скорошна история на инфаркт на миокарда или нестабилно сърдечно заболяване. Ето защо трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

В постмаркетингови проучвания се докладва за фатална сърдечна аритмия при употреба на венлафаксин, особено при предозиране. Преди да се предпише венлафаксин на пациенти с риск за сериозна сърдечна аритмия, следва да се направи внимателна преценка на съотношението полза/ риск.

Конвулсии

При лечение с венлафаксин е възможна поява на конвулсии. Както всички останали антидепресанти, така и венлафаксин следва да се дава с повишено внимание на пациенти с анамнеза за поява на конвулсии, като тези пациенти трябва да се наблюдават непосредствено. При поява на припадъци, лечението следва да се прекрати.

Хипонатриемия

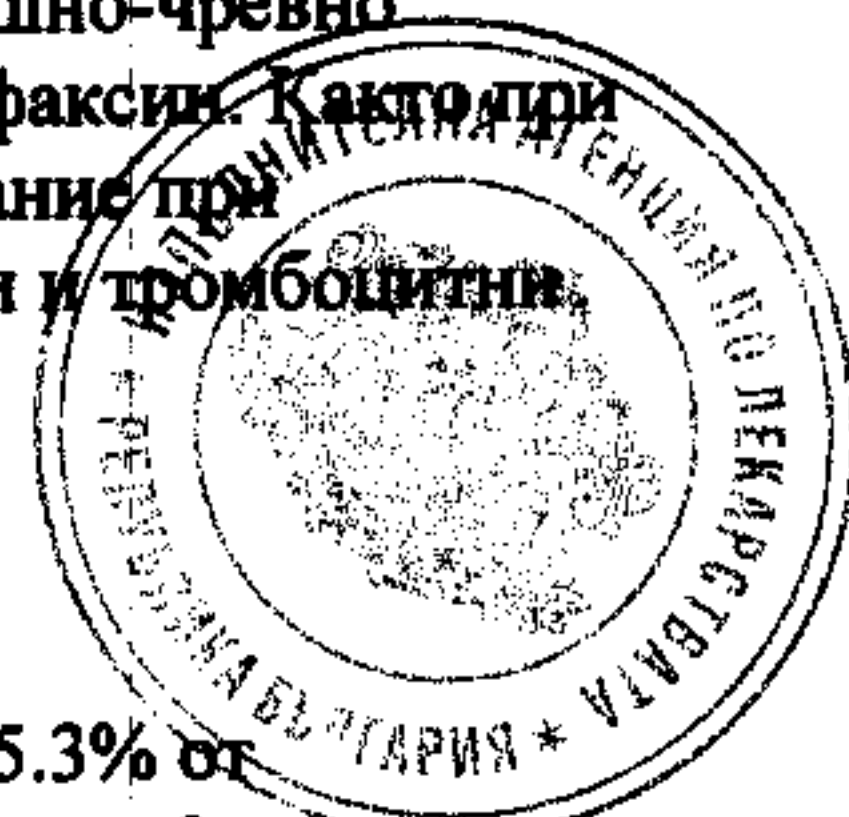
Случаи на хипонатриемия и/ или синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) могат да възникнат при лечение с венлафаксин. Това по- често се наблюдава при хиповолемични или дехидратирани пациенти. С повишен риск са пациентите в напреднала възраст, пациенти на диуретична терапия и пациенти, които по други причини са с хиповолемия.

Анормално кървене

Инхибитори на обратното залавяне на серотонин могат да доведат до намалена функция на тромбоцитите. Докладван е увеличен риск от прояви на кървене (напр. стомашно-чревно кървене или кървене от мукозните мембрани) при пациенти, приемащи венлафаксин. Както при другите инхибитори на обратното залавяне на серотонин се препоръчва внимание при пациенти, предразположени към кървене, както и пациенти на антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти.

Серумен холестерол

Клинично свързани повишавания на серумния холестерол са докладвани при 5.3% от лекуваните с венлафаксин пациенти и 0.0% от плацебо пациентите, лекувани поне 3 месеца в



контролирани с плацебо опити. Измерването на нивата на серумния холестерол трябва да се има предвид по време на дългосрочно лечение.

Съвместна употреба с продукти за редукция на тегло

Не е установена безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация с вещества за намаляване на теглото, включително фентермин. Едновременно приложение на венлафаксин и намаляващи теглото агенти не се препоръчва. Венлафаксин не е предназначен за понижаване на тегло самостоятелно или в комбинация с други продукти.

Мания/ Хипомания

Активиране на мания или хипомания са докладвани рядко при пациенти, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин. Както всички антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фамилна анамнеза за биполарно разстройство.

Агресия

Поява на агресия е наблюдавана при малък брой пациенти, приемащи антидепресанти, включително венлафаксин. Агресия е докладвана при началото на лечението, при промяна на дозата и при прекратяване на лечението. Поради това венлафаксин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с история на агресия.

Прекратяване на лечението

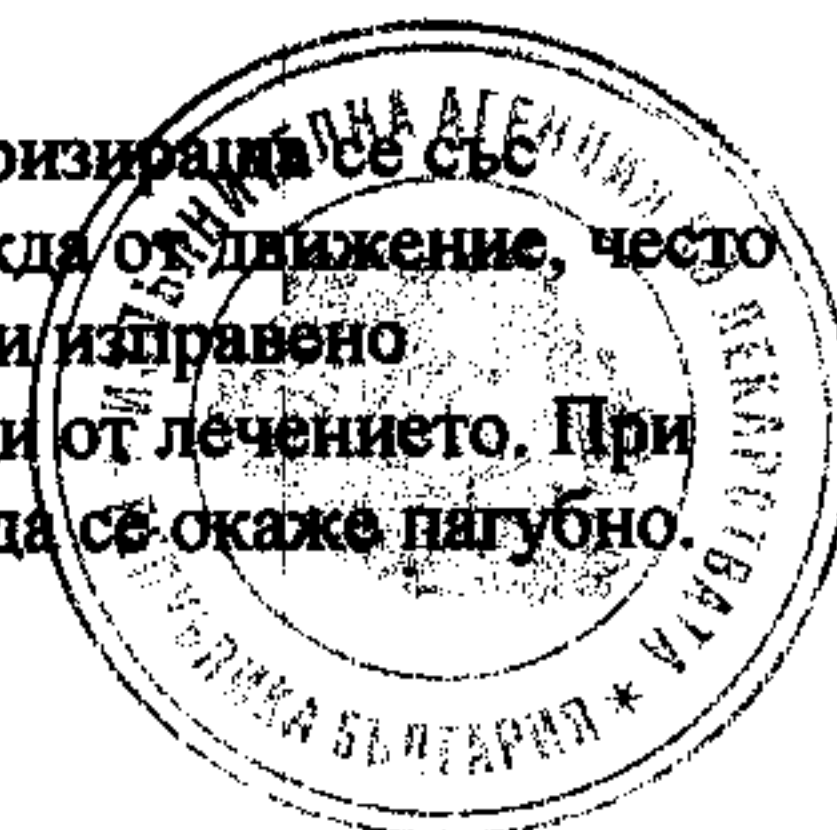
Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са често срещани, особено ако прекратяването е внезапно (виж раздел 4.8). В клинични опити при преустановяване на лечението са наблюдавани нежелани реакции при приблизително 31% от лекуваните с венлафаксин пациенти и при около 17% от плацебо пациентите.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително от продължителността и дозата на терапията и скоростта на понижаване на дозата. Замаяност, сензорни смущения (парестезия), смущения в съня (инсомния и интензивни сънища), възбуденост или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често докладваните реакции на отнемане. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти те могат да бъдат тежки по своята интензивност. Обикновено се наблюдават в първите няколко дни след прекратяване на лечението, но много рядко е докладвано за такива симптоми при пациенти, които непредумишлено са пропуснали доза. Обикновено тези симптоми се самоограничават и изчезват в рамките на 2 седмици, макар че при някои пациенти те могат да продължат (2-3 месеца или повече). Затова се препоръчва венлафаксин да се намалява постепенно при преустановяване на лечението в течение на период от няколко седмици до няколко месеца, съобразно нуждите на пациента (виж раздел 4.2).

Акатизия / психомоторно неспокойство

Употребата на венлафаксин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или тежко безпокойство, при което се изпитва нужда от движение, често придружавано с невъзможността да се остане на едно място в седнало или изправено положение. Това най-вероятно ще се появи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, увеличаването на дозата може да се окаже пагубно.

Сухота на устната лигавица



Сухота на устната лигавица е докладвана в 10 % от пациентите, лекувани с венлафаксин. Това може да увеличи риска за поява на кариес. Ето защо следва да обърне специално внимание върху устната хигиена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Моноамино оксидазни инхибитори (MAO- инхибитори)

Необратими неселективни MAO- инхибитори

Венлафаксин не трябва да се използва в комбинация с необратими неселективни MAO- инхибитори. Лечение с венлафаксин не трябва да се започва в продължение на поне 14 дни след преустановяване на лечението с необратим неселективен MAO- инхибитор. Приемът на венлафаксин трябва да се преустанови поне 7 дни преди да се започне лечение с необратим неселективен MAO- инхибитор (виж раздели 4.3 и 4.4).

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради опасност от серотонинов синдром не се препоръчва комбинирането на венлафаксин с обратим и селективен MAO- инхибитор, какъвто е моклобемидът. След лечение с обратим MAO-инхибитор може да се използва по-кратък от 14 дни период на оттегляне преди да се започне лечението с венлафаксин. Препоръчва се спиране на венлафаксин поне 7 дни преди да се започне лечение с обратим MAO- инхибитор (виж раздел 4.4).

Обратим, неселективен MAO- инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е слаб обратим и неселективен MAO- инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с венлафаксин (виж раздел 4.4).

Докладвани са тежки нежелани реакции при пациенти, които наскоро са спрели MAO- инхибитори и са започнали да приемат венлафаксин или наскоро са спрели лечението с венлафаксин преди започване на MAO- инхибитори. Тези реакции включват тремор, миоклонус, диафореза, гадене, повръщане, прилив на кръв в лицето, замаяност и хипертермия с признаци, подобни на невротичен злокачествен синдром, припадъци и смърт.

Серотонинов синдром

Както и с други серотонинергични агенти, при лечение с венлафаксин може да се наблюдава серотонинов синдром, особено при едновременна употреба с други агенти, които могат да засегнат серотонергичната невротрансмиторна система (триптани, SSRIs, SNRIs, литий, сибутрамин, трамадол или зверобой [*Hypericum perforatum*]), с лекарствени вещества, които възпрепятстват метаболизма на серотонина (MAOIs) или със серотонинови прекурсори (като напр. триптофанови добавки).

Ако съпътстващото венлафаксин лечение със SSRI, SNRI или серотонинов рецепторен антагонист (триптан) е клинично оправдано, препоръчва се пациентът да се наблюдава внимателно, особено при започване на лечението и при повишавания на дозата. Не се препоръчва едновременна употреба на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като напр. триптофанови добавки) (виж раздел 4.4).

ЦНС – активни лекарствени продукти

Опасността от използване на венлафаксин в комбинация с други ЦНС-активни лекарствени продукти не е била систематично оценена. Затова се препоръчва повишено внимание при прием на венлафаксин в комбинация с други ЦНС-активни лекарствени продукти.



Етанол

Показано е, че венлафаксинът не усилва причиняваното от алкохола влошаване на умствените и двигателни умения. Както при всички ЦНС-активни вещества обаче, пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват консумация на алкохол.

Въздействие на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор)

Фармакокинетично проучване с кетоконазол в CYP2D6 екстензивни (EM) и слаби метаболизатори (PM) са показали по-висока AUC на венлафаксин (70% и 21% при CYP2D6 PM и EM пациенти, съответно) и O-дезметилвенлафаксин (33% и 23% при CYP2D6 PM и EM пациенти, съответно) след прилагане на кетоконазол. Едновременната употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да повиши нивата на венлафаксин и O-дезметилвенлафаксин. Затова се препоръчва повишено внимание, ако лечението на пациента включва едновременно CYP3A4 инхибитор и венлафаксин.

Въздействие на венлафаксин върху други лекарствени продукти

Литий

При едновременна употреба на венлафаксин и литий може да се наблюдава серотонинов синдром (виж серотонинов синдром).

Диазепам

Венлафаксин не влияе върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит, дезметилдiazепам. Няма данни за влияние на диазепам върху фармакокинетиките както на венлафаксин, така и на O-дезметилвенлафаксин. Не е известно, дали съществува фармакокинетично и/или фармакодинамично взаимодействие с други бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксинът не влияе върху фармакокинетиката на имипрамина и 2-ОН-имипрамина. Наблюдавано е зависещо от дозата повишаване на AUC на 2-ОН-дезипрамин с 2.5 до 4.5 пъти при прилагане на 75 mg до 150 mg венлафаксин дневно. Имипрамин не влияе върху фармакокинетиките на венлафаксин и O-дезметилвенлафаксина. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна. Трябва да се проявява повишено внимание при едновременно приложение на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Фармакокинетично изследване с халоперидол е показало понижаване с 42% на общия перорален клирънс, повишаване с 70% на AUC, повишаване с 88% на C_{max} , но липса на промяна в полуживота на халоперидол. Това трябва да се вземе предвид при пациенти, лекувани с халоперидол и венлафаксин едновременно. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

Рисперидон

Венлафаксин повишава AUC на рисперидона с 50%, но не променя съществено фармакокинетичният профил на общата активна част (рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон). Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

Метопролол

Едновременното приложение на венлафаксин и метопролол при здрави доброволци в изследване на фармакокинетичното взаимодействие и за двата лекарствени продукта е показало



повишаване на плазмените концентрации на метопролол с приблизително 30-40% без промяна на плазмените концентрации на неговия активен метаболит, α -хидроксиметопролол. Клиничната приложимост на този резултат при пациенти с повишено кръвно налягане не е известна. Метопролол не променя фармакокинетичния профил на венлафаксин или на неговия активен метаболит, O-дезметилвенлафаксин. Трябва да се проявява повишено внимание при едновременно приложение на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

Фармакокинетично проучване с индинавир е показало 28% понижаване на AUC и 36% понижаване на C_{max} за индинавир. Индинавир не влияе върху фармакокинетиката на венлафаксин и O-дезметилвенлафаксин. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на венлафаксин при бременни жени.

Изследвания с животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3).

Потенциалният риск за човека не е известен. Венлафаксин трябва да се използва при бременни жени само ако очакваните ползи надвишават възможния риск.

Както останалите SSRIs и SNRIs симптоми на отнемането могат да възникнат при новороденото, ако венлафаксин е бил използван до или малко преди раждането. Някои новородени, изложени на венлафаксин в края на третия триместър, са получили усложнения, изискващи хранене със сонда, изкуствена вентилация или продължителна хоспитализация. Подобни усложнения могат да възникнат непосредствено след раждането.

Следните ефекти са били докладвани при новородени, чиито майки са приемали SSRIs и SNRIs в късна бременност : раздразнителност, тремор, хипотония, непрекъснат плач, трудност при сучене или заспиване. Тези симптоми са индикатор на серотонинови ефекти или синдром на отпадане на ефекта. В повечето случаи тези усложнения са наблюдавани непосредствено или в рамките на 24 часа след раждането.

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит- O- десметилвенлафаксин се отделят в кърмата. Ефектът върху кърмачето не е изяснен. Затова трябва да се реши дали да се продължи / спре кърменето или да се продължи / спре лечението с венлафаксин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с венлафаксин за майката.

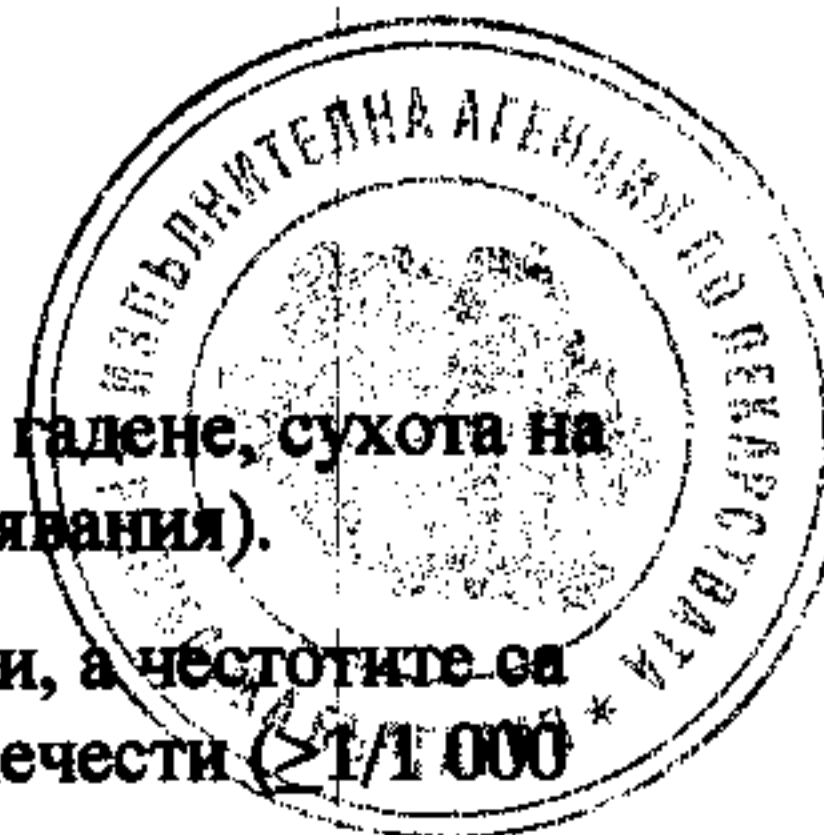
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне преценката, мисленето и двигателните способности. Затова пациентите трябва да внимават по отношение на способността си да шофират и да управляват опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести нежелани реакции, докладвани в клинични проучвания са гадене, сухота на устната лигавица, главоболие и изпотяване (включително нощни изпотявания).

В този раздел честотите на нежеланите реакции са изброени по системи, а честотите са определени както следва: 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 ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да бъдат определени от наличните данни).

Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Неизвестни
Кръвна/лимфна			екхимоза, стомашно-чревна хеморагия		кървене на слизестата мембрана, удължено време на кървене, тромбоцитопения, кръвна дискразия (агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Метаболизъм/хранене		повишен серумен холестерол, отслабване	напълняване		анормални тестове на чернодробна функция, хипонатремия, хепатит, синдром на неправилна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH), повишен пролактин
Нервна	сухота на устната лигавица (10.0%), главоболие (30.3%)*	анормални сънища, понижено либидо, замаяност, повишен мускулен тонус (хипертония), инсомния, нервност, парестезия, успокояване, тремор, обърканост, деперсонализация	апатия, халюцинации, миоклонус, тревожност, нарушения в координацията и баланса	акатизия, психомоторно безпокойство, конвулсии, маниакални прояви	невролептичен злокачествен синдром (NMS), серотонинергичен синдром, делириум, екстрапирамидални нарушения (дистония и дискинезия), късна дискинезия, суицидни прояви и поведение**
Сетива		анормална акомодация, мидриаза, зрителни нарушения	променени вкусови усещания, шум в ушите		закритоъгълна глаукома



Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Неизвестни
Сърдечно-съдова		хипертензия разширяване на кръвоносните съдове (главно горещи вълни/ прилив на кръв), сърцебиене	ортостатична хипотензия, синкоп, тахикардия		хипотензия, удължаване на QT, вентрикулярна фибрилация, вентрикулярна тахикардия(вкл. тахикардия тип Torsade de Pointes)
Дихателна		Прозяване			белодробна еозинофилия
Храносмила- телна	гадене (20.0%)	понижен апетит (анорексия), запек, повръщане	бруксизъм, диария		панкреатит
Кожа	повишено потене (вкл. нощни изпотявани я) [12.2%]		обрив, косопад		еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, пруритис, уртикария
Мускулно- скелетна					рабдомиолиза
Урогенитал на		анормална еякулация/оргазъм (мъже), аноргазмия, еректилна дисфункция (импотентност), затруднено уриниране (в повечето случаи колебливост), менструални нарушения, свързани с повишено кървене или с повишено нередовно кървене (напр. менорагия, метрорагия), полакиурия	анормален оргазъм (жени), задръжка на урина		
Тялото като цяло		астения (умора), втрисане	фоточувстви- телност		анафилаксия

* При смесени клинични опити случаите на главоболие са били 30.3% с венлафаксин в сравнение с 31.3% с плацебо.

** Докладвани са случаи на суицидни представи и суицидно поведение по време на терапия с венлафаксин или наскоро след преустановяване на лечението (виж раздел 4.4).

Спирането на венлафаксин (особено когато е рязко) обикновено води до симптоми на отнемане. Замаяност, сензорни нарушения (парестезия), нарушения в съня (инсомния и напрегнати

сънища), възбудимост или тревожност, гадене и/ или повръщане, тремор, главоболие и грипоподобен синдром са най-често докладваните реакции. Обикновено тези реакции са леки до умерени и се самоограничават, но при някои пациенти могат да бъдат тежки и/ или продължителни. Затова се препоръчва, когато лечението с венлафаксин повече не е необходимо, да се преустанови постепенно с намаляване на дозата (виж раздели 4.2 и 4.4).

Педиатрични пациенти

Обикновено профилът на нежеланите лекарствени реакции на венлафаксин (в плацебо-контролирани клинични опити) при деца и юноши (на възраст от 6 до 17) е подобен на наблюдавания при възрастни. Наблюдавани са, както и при възрастни, понижен апетит, загуба на тегло, повишено кръвно налягане и повишен серумен холестерол (виж раздел 4.4).

Появата на суицидни представи е наблюдавана нежелана лекарствена реакция при педиатрични клинични опити. Увеличен е броят на докладваните случаи на враждебност и особено при голямо депресивно разстройство- на самонараняване.

Следните специфични нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при педиатрични пациенти: стомашна болка, тревожност, диспепсия, екхимоза, епистаксис и миалгия.

4.9 Предозиране

В постмаркетинговата практика предозиране с венлафаксин е докладвано главно при комбиниране с алкохол и/ или други лекарствени продукти. Най-често докладвани нежелани реакции са тахикардия, промени в степента на съзнание (от сънливост до кома), мидриаза, конвулсии и повръщане. Други докладвани реакции включват електрокардиографски промени (напр. удължаване QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS), вентрикуларна тахикардия, брадикардия, хипотензия, замаяност и смърт.

В публикувани ретроспективни проучвания се съобщава, че предозирането на венлафаксин може да бъде свързано с повишен риск от фатални изходи в сравнение с риска, наблюдаван със SSRI антидепресанти, но по-нисък от този с трициклични антидепресанти. Епидемиологични изследвания са показали, че лекуваните с венлафаксин пациенти са с по-висока обремененост от суицидни рискови фактори от SSRI пациентите. Не е изяснена степента, до която описаният повишен риск от фатални изходи може да се припише на токсичността на венлафаксина при предозиране в противовес на някои характерни черти на лекуваните с венлафаксин пациенти. Рецепти за венлафаксин трябва да се предписват за най-малкото количество от лекарствения продукт и отнасянето към пациента трябва да е внимателно, за да се намали рискът от предозиране.

Препоръчително лечение

Препоръчват се общо поддържащи и симптоматични мерки, трябва да се мониторира сърдечният ритъм и жизнените показатели. При наличие на риск от аспирация, не се препоръчва предизвикване на повръщане. Може да се приложи стомашна промивка, ако се направи скоро след поглъщането или при симптоматични пациенти. Приемането на активен въглен може също да ограничи абсорбцията на активното вещество. Малко вероятно е ползата от предизвикани диуреза, диализа, хемоперфузия и обменно кръвопреливане. Не са известни специфични антидоти за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти - АТС код: N06A X16.

Счита се, че механизмът на действие на венлафаксин като антидепресант при човека е свързан с потенциалната му невротрансмиторна активност в централната нервна система. Предклинични изследвания са показали, че венлафаксин и неговият основен метаболит, О-дезметилвенлафаксин (ODV), са инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина. Венлафаксин също инхибира слабо обратното захващане на допамина. Венлафаксин и активният му метаболит понижават β -адренергичната възприемчивост както след интензивно (единична доза), така и след продължително приложение. Венлафаксин и ODV са много сходни по отношение на цялостното им въздействие върху обратното захващане на невротрансмитерите и свързането на рецепторите.

Венлафаксин фактически няма афинитет към мускаринови, холинергични, H_1 -хистаминергични или α_1 -адренергични рецептори *in vitro* в мозъка на плъхове. Фармакологичната активност на тези рецептори може би е свързана с различни странични ефекти, наблюдавани с други антидепресивни лекарствени продукти, като антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови странични ефекти.

Венлафаксинът не притежава моноамино оксидазна (MAO) инхибиторна активност.

In vitro изследвания са показали, че венлафаксин фактически няма афинитет към чувствителни опиатни или бензодиазепинови рецептори.

Големи депресивни епизоди

Ефективността на венлафаксин с незабавно освобождаване като лечение на големи депресивни епизоди е показана в пет рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, краткосрочни опити с продължителност варираща от 4 до 6 седмици, за дози до 375 mg дневно. Ефикасността на венлафаксин с удължено освобождаване при лечение на големи депресивни епизоди е установена в две плацебо-контролирани, краткосрочни проучвания с продължителност 8 и 12 седмици, включващи дози в интервала от 75 до 225 mg дневно.

В едно по-дългосрочно проучване, възрастни амбулаторно болни, отговорили по време на 8 седмично открито изследване на венлафаксин с удължено освобождаване (75, 150 или 225 mg), били рандомизирани да продължат да получават същата доза венлафаксин с удължено освобождаване или да получават плацебо в продължение на 26 седмици на наблюдение за релапс.

Във второ по-дългосрочно проучване е установена ефективността на венлафаксин за превенция на рекурентни депресивни епизоди за период от 12 месеца при плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични опити с възрастни амбулаторно болни с рекурентни големи депресивни епизоди, отговорили на лечение с венлафаксин (100 до 200 mg дневно, по схема два пъти дневно) при последния епизод на депресия.

Генерализирано тревожно разстройство

Ефективността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за генерализирано тревожно разстройство (GAD) е установена в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания с фиксирани дози (75 до 225 mg дневно), едно 6-месечно, плацебо-контролирано проучване с фиксирани дози (75 до 225 mg дневно) и едно 6-месечно, плацебо-контролирано, с гъвкава схема на дозиране проучване (37.5, 75 и 150 mg дневно) при възрастни амбулаторно болни.

Макар че има също данни за преимуществото на дозата от 37.5 mg дневно пред плацебо, тази доза не е така постоянно ефективна, както по-високите дози.

Социално тревожно разстройство

Ефективността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за социално тревожно разстройство е установена в четири двойно-слепи, паралелни, 12-седмични,



мултицентрови плацебо-контролирани проучвания с гъвкави схеми на дозиране и едно двойно-сляпо, паралелно, 6-месечно, плацебо-контролирано, с фиксирана/гъвкава доза проучване при възрастни амбулаторно болни. Пациентите получавали дози в интервала от 75 до 225 mg дневно. Няма данни за по-голяма ефективност в групата с 150 до 225 mg дневно в сравнение с групата с 75 mg дневно при 6-месечното проучване.

Паническо разстройство

Ефективността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение на паническо разстройство е установена в две двойно-слепи, 12-седмични, мултицентрови, плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти с паническо разстройство, със или без агарофобия. Началната доза в проучването на паническо разстройство била 37.5 mg дневно в продължение на 7 дни. След това пациентите получавали фиксирани дози от 75 или 150 mg дневно в едното проучване и 75 или 225 mg дневно в другото проучване.

Ефективността била установена също в едно дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано паралелно проучване на дългосрочната безопасност, ефективността и превенцията на релапси при възрастни амбулаторно болни, отговарящи на открито лечение. Пациентите продължили да получават същата доза венлафаксин с удължено освобождаване, която са приемали в края на откритата фаза (75, 150 или 225 mg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Венлафаксин се метаболизира екстензивно, главно до активния си метаболит О-дезметилвенлафаксин (ODV). Средните \pm SD плазмени полуживоти на венлафаксин и ODV са 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа, съответно. Стационарните концентрации на венлафаксин и ODV се достигат в границите на 3 дни перорална терапия с многократна доза. Венлафаксин и ODV показват линейна кинетика в интервала от дози от 75 mg до 450 mg дневно.

Абсорбция

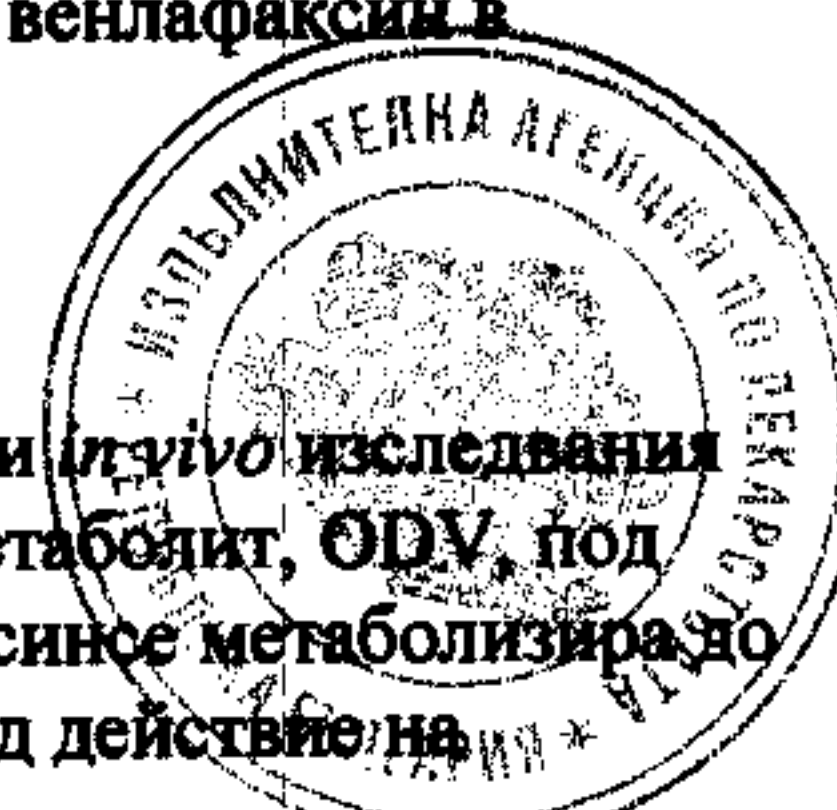
Поне 92% от венлафаксин се абсорбира след прием на единични перорални дози от венлафаксин с незабавно освобождаване. Абсолютната бионаличност е 40% до 45% поради пресистемен метаболизъм. След приложение на венлафаксин с незабавно освобождаване, върховите плазмени концентрации на венлафаксин и ODV се достигат за 2 часа и 3 часа, съответно. След приложение на венлафаксин капсули с удължено освобождаване, върховите плазмени концентрации на венлафаксин и ODV се достигат след 5.5 часа и 9 часа, съответно. При приложение на еднакви дневни дози венлафаксин или под формата на таблетка с незабавно освобождаване, или на капсула с удължено освобождаване, капсулата с удължено освобождаване осигурява по-ниска скорост на абсорбция, но същата степен на абсорбция в сравнение с таблетката с незабавно освобождаване. Храната не влияе върху бионаличността на венлафаксин и ODV.

Разпределение

В терапевтични концентрации венлафаксин и ODV са минимално свързани с човешките плазмени протеини (27% и 30%, съответно). Обемът на разпределение на венлафаксин в стационарно състояние е 4.4 ± 1.6 L/kg след интравенозно приложение.

Метаболизъм

Венлафаксин претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм. *In vitro* и *in vivo* изследвания показват, че венлафаксин се биотрансформира до основния си активен метаболит, ODV, под действие на CYP2D6. *In vitro* и *in vivo* изследвания показват, че венлафаксин се метаболизира до второстепенен, по-малко активен метаболит, N-дезметилвенлафаксин, под действие на



CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* изследвания показват, че венлафаксин е слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Елиминиране

Венлафаксин и неговите метаболити се отделят главно чрез бъбреците. Приблизително 87% от една доза венлафаксин се установява в урината в границите на 48 часа или като непроменен венлафаксин (5%), несвързан ODV (29%), свързан ODV (26%), или като други второстепенни неактивни метаболити (27%). Средните \pm SD плазмени стационарни клирънси на венлафаксин и ODV са 1.3 ± 0.6 L/h/kg и 0.4 ± 0.2 L/h/kg съответно.

Специални популации

Възраст и пол

Възрастта и полът на пациента не влияят съществено върху фармакокинетиката на венлафаксин и ODV.

CYP2D6 екстензивни/слаби метаболизатори

Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 слаби метаболизатори. Тъй като общото излагане на въздействие (AUC) на венлафаксина и ODV е сходно при слаби и екстензивни метаболизатори, не са необходими различни схеми на дозиране на венлафаксин в тези две групи.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

При Child-Pugh A (леко чернодробно увредени) и Child-Pugh B (умерено чернодробно увредени) пациенти, времената на полуживот на венлафаксин и ODV са удължени в сравнение с обикновените пациенти. Пероралният клирънс както на венлафаксин, така и на ODV е понижен. Отбелязана е висока степен на променливост между пациентите. Данните за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност са ограничени (виж раздел 4.2).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти на диализа полуживотът на елиминиране на венлафаксин се удължава с около 180% и клирънсът се понижава с около 57% в сравнение с обикновените пациенти, докато полуживотът на елиминиране на ODV се удължава с около 142% и клирънсът се понижава с около 56%. Необходимо е регулиране на дозата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при нуждаещи се от хемодиализа пациенти (виж раздел 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания с венлафаксин при плъхове и мишки не са дали доказателства за карциногенеза. Венлафаксин не е мутагенен според поредица от *in vitro* и *in vivo* тестове.

В изследвания на репродуктивната токсичност при животни са наблюдавани намаляване на зародишното тегло и увеличаване броя на мъртвородените и на смъртността на плъхове през първите 5 дни от лактацията. Причината за тази смъртност не е известна. Тези ефекти са възникнали при доза от 30 mg/kg дневно, 4 пъти по-висока от дневната доза от 375 mg при човека (на база mg/kg). Дозата без ефект в тези проучвания е 1.3 пъти от дозата при човека. Не е известен потенциалния риск при човека.

Намалена фертилност е наблюдавана при изследване, при което и мъжки и женски плъхове се подлагат на въздействието на основния метаболит на венлафаксин (ODV), еквивалентно приблизително на 1 до 2 пъти дозата за хора от 375mg дневно. Как тези резултати да се съотнесат към човека не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на сферите: микрокристална целулоза, хипромелоза

Покритие с удължено освобождаване: етилцелулоза, повидон (К 30), триацетин, талк

Венлифт XL 37.5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Капсули със розово тяло и сива непрозрачна капачка

Тяло

Червен железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Капак

FD & C Blue 1 (E 133)

D & C Yellow 10 (E 104)

FD & C Red 40 (E 129)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Венлифт XL 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Капсули със непрозрачно розово тяло и капачка

Тяло

Червен железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Капак

Червен железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Венлифт XL 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Капсули със непрозрачно с цвят на карамел тяло и капачка

Тяло

Червен железен оксид (E 172)

Жълт железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E171)



Желатин

Вода

Натриев лаурил сулфат

Капак

Червен железен оксид (E 172)

Жълт железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Вода

Натриев лаурил сулфат

Черно печатно мастило:

Шеллак

Пропилен гликол

Концентриран амоняк

Черен железен оксид (E 172)

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC

Опаковки от по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 или 100

Само за медицински специалисти:

HDPE бутилка от 100.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

RANBAXY UK LIMITED

20 Balderton Street

London W1K 6TL

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2008 г.

