

С. Д. П. ...
ДАТА 1-4962 / 22.05.09

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Депрексор EP 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Deprexor ER 75 mg prolonged-release capsules, hard
Депрексор EP 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Deprexor ER 150 mg prolonged-release capsules, hard

СЕРТИФИКАТ

ДАТА

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа активно вещество венлафаксин (venlafaxine) 75 mg или 150 mg, като венлафаксинов хидрохлорид (venlafaxine hydrochloride).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване.

Депрексор EP 75 mg: бежово-розов цвят, непрозрачна твърда желатинова капсула № 0, която съдържа 2 кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки.

Депрексор EP 150 mg: червена, непрозрачна твърда желатинова капсула № 00, която съдържа 3 кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на големи депресивни епизоди.
- За превенция на рецидив на големи депресивни епизоди.
- Лечение на социално-тревожно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Големи депресивни епизоди

Препоръчителната начална доза на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg веднъж дневно. При липса на терапевтичен отговор дозата може да се повиши до достигане на максимална дневна доза от 375 mg. Повишаването става постепенно, на интервали от 2 седмици или повече. При клинична необходимост, поради тежестта на симптомите, повишенията на дозата могат да се извършват на по-чести интервали, но не по-кратки от 4 дни.

Поради риск от поява на дозозависими нежелани реакции, повишенията на дозите трябва да се извършват единствено след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. Пациентите трябва да бъдат периодично проследявани и след оценка на клиничната картина да се взема решение за необходимост от продължаване на поддържащото лечение или за прекратяване на терапията. По-дългосрочното лечение може също да е подходящо за превенция на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи препоръчваната доза за превенция на рецидива на ГДЕ е същата като използваната по време на настоящия епизод.

Лечението с антидепресанти трябва да продължи поне шест месеца след ремисията.

Социално-тревожно разстройство

Препоръчителната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg веднъж дневно. Няма никакви доказателства, че по-високите дози могат да доведат до по-добър клиничен ефект.



Въпреки това, при отделни пациенти, при които не се постига терапевтичен отговор с началните 75 mg/ден, дозата може да се повиши до максимална дневна доза от 225 mg. Повишаването става постепенно, на интервали от 2 седмици или повече.

Поради риск от дозозависими нежелани реакции, дозата трябва да се повишава само след внимателна преценка на клинична картина (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза. Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено за няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преценява редовно за всеки отделен случай.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не са необходими специални корекции на дозата на венлафаксин при пациенти в старческа възраст. Въпреки това, лечението в тази възрастова група трябва да се провежда с внимание, напр. поради възможността за бъбречна недостатъчност и потенциалните промени в чувствителността и афинитета към невротрансмитери, настъпващи със стареенето. Винаги трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато се налага повишение на дозата.

Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

Венлафаксин не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Данните от контролирани клинични проучвания при деца и юноши с голямо депресивно разстройство не доказват ефикасността и не подкрепят употребата на венлафаксин при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Не са установени ефикасността и безопасността на венлафаксин за останалите показания при деца и юноши на възраст под 18 години.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се има предвид 50% понижение на дозата. Поради вариабилността в клирънса при отделните индивиди е желателно да се индивидуализира дозировката.

Има ограничени данни за приложението на венлафаксин при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Лечението трябва да се провежда с внимание, като се има предвид понижаване на дозата с повече от 50%. При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се прецени потенциалната полза спрямо риска от лечението с венлафаксин.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Венлафаксин се екскретира чрез бъбреците (вж. точка 5.2) и при пациенти с увредена бъбречна функция нараства рискът от нежелани реакции. Въпреки че не е необходима промяна в дозировката при пациенти с гломерулна филтрация 30-70 ml/min, лечението с венлафаксин трябва да се провежда с повишено внимание. При пациенти с гломерулна филтрация <30 ml/min или когато се налага хемодиализа, се препоръчва редуциране на дозата с 50%. Поради индивидуалната вариабилност в стойностите на клирънса, при тези пациенти е желателно да се индивидуализира дозировката.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението с венлафаксин

Лечението с венлафаксин не трябва да се прекратява внезапно. Препоръчва се при спиране на лечението дозата постепенно да се намалява за период от поне 1-2 седмици, за да се понижи риска от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако се появят непоносими симптоми след понижаване на дозата или при спиране на лечението, предписаната преди това доза трябва да се възобнови. След това лекарят може да продължи да понижава дозата, но по-последователно.

Приложение: перорално.

Препоръчва се венлафаксин капсули с удължено освобождаване да се приемат с храна приблизително по едно и също време всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели, с течност и не трябва да се разделят, смачкват, дъвчат или разтварят.

Пациенти, лекувани с венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване, могат да преминат на лечение с венлафаксин капсули с удължено освобождаване, като започнат с най-близката еквивалентна дневна дозировка. Например, лечение с венлафаксин таблетки с незабавно



освобождаване 37,5 mg 2 пъти дневно може да се замени с приложение на венлафаксин капсули с удължено освобождаване 75 mg веднъж дневно. Може да са необходими индивидуални корекции в дозировката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Съпътстващо лечение с необратими инхибитори на моноаминоксидазата (МАОИ) е противопоказано, поради риск от поява на серотонинов синдром със симптоми като ажитираност, тремор и хипертермия. Лечение с венлафаксин може да започне след интервал от най-малко 14 дни от спирането на приема на МАОИ.

Лечението с венлафаксин трябва да се спре поне за 7 дни преди да започне лечение с необратим МАОИ (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидни опити/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни действия). Този риск съществува, докато не е постигната значителна ремисия. Тъй като е възможно да няма подобрение през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да се наблюдават внимателно до настъпване на такова подобрение. Опитът при терапия с антидепресанти показва, че рискът от самоубийство може да нарастне в ранните етапи от възстановяването.

Другите психиатрични състояния, за които се предписва венлафаксин, могат също да са свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това тези състояния могат да са коморбидни на голямото депресивно разстройство. Същите предпазни мерки, съблюдавани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство, следователно трябва да се съблюдават, когато се лекуват пациенти с други психични разстройства.

Рискът от суицидни мисли или суицидни опити при пациенти с данни за суицидно поведение в миналото и при такива, показващи значителна степен на суицидни идеи до започване на лечението е по-голям и те трябва се наблюдават внимателно по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при прием на антидепресанти, в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

Строго проследяване на пациентите и главно на тези, които са изложени на повишен риск, трябва да съпътства лекарствената терапия, особено в ранните фази на лечението и след промяна на дозата. Пациентите, както и хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат внимателни относно необходимостта от наблюдаване на евентуално влошаване на клиничното състояние и/или поява на суицидно поведение или суицидни мисли и необичайни промени в поведението, и незабавно да потърсят съвета на лекар при наличие на такива симптоми.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Венлафаксин не трябва да се използва при лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидното поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (главно агресия, опозиционно поведение и гняв) се наблюдава по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако независимо от това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се проследява внимателно за поява на суицидно поведение или суицидни мисли и необичайни промени в поведението. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Серотонинов синдром



Както и при други серотонинергични средства, при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, който е потенциално животозастрашаващо състояние, особено при съпътстваща употреба на други лекарствени продукти, като например MAO-инхибитори, които могат да повлияят серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус (напр. ажитираност, халюцинации, кома), нестабилност на автономната нервна система (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невро-мускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Тесногълна глаукома

Във връзка с употребата на венлафаксин може да настъпи мидриаза. Препоръчва се пациентите с повишено вътреочно налягане или пациентите с риск от остра тесногълна глаукома (закритогълна глаукома) да се проследяват внимателно.

Кръвно налягане

Съобщава се често за дозозависими повишения на кръвното налягане при лечение с венлафаксин. В някои случаи при постмаркетинговия опит се съобщава за много силно повишено кръвно налягане, налагащо незабавно лечение. При всички пациенти на лечение с венлафаксин се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и съществуващата хипертония трябва да се контролира преди започване на лечение. Кръвното налягане трябва да се следи периодично, след започване на лечението и след увеличаване на дозите. Трябва да се подхожда предпазливо при пациентите, чието основно заболяване може да се компрометира от повишеното кръвно налягане, напр. онези с нарушена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Могат да настъпят повишения на сърдечната честота, особено при по-високи дози. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, чиито основни заболявания могат да се компрометират от повишената сърдечна честота.

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

Венлафаксин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, наскоро прекарвали инфаркт на миокарда или с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, тъй като ефективността и безопасността на лекарствения продукт при тази група пациенти не е проучена.

При постмаркетинговия опит се съобщава за фатални сърдечни аритмии при използване на венлафаксин, особено при предозиране. Трябва да се направи внимателна преценка на съотношението полза/риск преди предписване на венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия.

Гърчове

При приложение на антидепресанти съществува потенциален риск от поява на гърчове, особено при лечение с по-високи дози. Венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за епилепсия или конвулсии. Ако по време на терапията с венлафаксин се появят конвулсии, лечението трябва да се прекрати.

Хипонатриемия

При дехидратирани пациенти, включително възрастни и пациенти, приемащи диуретици, при лечение с венлафаксин могат да се наблюдават случаи на хипонатриемия и/или синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичния хормон.

Патологично кървене

Лекарствените продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да доведат до понижаване функцията на тромбоцитите. Рискът от кървене по кожата или лигавиците, включително хеморагии от стомашно-чревния тракт, може да е повишен при пациенти, приемащи венлафаксин. Както останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина, така и венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациенти с предразположение към кървене, включително пациенти на антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация.



Серумен холестерол

Документирани са клинично значими повишения на серумния холестерол при 5,3% от лекуваните с венлафаксин пациенти и при 0,0% от получаващите плацебо пациенти за поне 3 месеца при плацебо контролирани клинични проучвания. Определянето на нивата на серумния холестерол трябва да се има предвид при дългосрочно лечение.

Едновременно приложение със средства за понижаване на телесното тегло

Безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация със средства за понижаване на теглото, включително фентермин, не са установени. Не се препоръчва съвместното приложение на венлафаксин и средства за понижаване на телесното тегло. Венлафаксин не е показан за понижаване на теглото като самостоятелно лечение или в комбинация с други продукти.

Мания/хипомания

При малка част от пациентите с разстройства на настроението, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи мания/хипомания. Както и други антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва с внимание при пациентите с анамнеза или фамилна анамнеза за биполярно разстройство.

Агресия

При малка част от пациентите, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи агресия. Това се съобщава при започване, промяна на дозата и спиране на лечението.

Както и други антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациенти с анамнеза за агресия.

Спиране на лечението

Спирането на лечението с венлафаксин често може да доведе до поява на симптоми на отнемане, особено когато терапията се прекратява внезапно (вж. точка 4.8). При клиничните проучвания нежеланите реакции, наблюдавани при спиране на лечението (постепенно спиране и след постепенно спиране), настъпват при приблизително 31% от пациентите, лекувани с венлафаксин, и при 17% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от поява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението и скоростта на понижаване на дозата. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, като обаче при някои пациенти могат да бъдат тежки по интензитет. Те обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни от спиране на лечението, но има много редки съобщения на такива симптоми при пациентите, които са пропуснали доза по невнимание. По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Затова е препоръчително дозата на венлафаксин да се понижава постепенно при спиране на лечението за период от няколко седмици или месеца според нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторно неспокойство

Употребата на венлафаксин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо неспокойство и необходимост от често движение, съпроводена от неспособност да се стои спокойно в седнало или изправено положение. Това настъпва най-често в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да е пагубно.

Сухота в устата

Сухота в устата се съобщава при 10% от пациентите, лекувани с венлафаксин. Това може да повиши риска от кариес и пациентите трябва да се уведомяват за значението на хигиената на устната кухина и зъбите.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата (МАОИ)

Необратими, неселективни МАОИ. Венлафаксин не трябва да се използва в комбинация с необратими неселективни МАОИ. Лечение с венлафаксин не трябва да се започва поне 14 дни след спиране на лечението с необратими неселективни МАОИ. Лечението с венлафаксин трябва да се спре поне 7 дни преди започване на лечение с необратими неселективни МАОИ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обратим селективен инхибитор на МАО-А (моклобемид). Поради риска от серотонинов синдром комбинацията от венлафаксин с обратим и селективен МАОИ като моклобемид не се препоръчва. След лечение с обратим инхибитор на МАО може да се използва период на отнемане, по-кратък от 14 дни, преди да се започне лечение с венлафаксин. Препоръчва се венлафаксин да се спре най-малко 7 дни преди започване на лечение с обратим МАОИ (вж. точка 4.4).

Обратими неселективни МАОИ (линезолид). Антибиотикът линезолид е слаб, обратим и неселективен МАОИ и не трябва да се предписва на пациенти, лекувани с венлафаксин (вж. точка 4.4).

Съобщават се тежки нежелани реакции при пациентите, при които наскоро е било спряно лечението с МАОИ и е започнато лечение с венлафаксин, или наскоро е била спряна терапията с венлафаксин преди започване на МАОИ. Тези реакции включват тремор, миоклонус, диафореза, гадене, повръщане, зачервяване, замаяност и хипертермия с признаци, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, гърчове и смърт.

Серотонинов синдром

Както и при останалите серотонинергични средства, така и при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, особено при съпътстваща употреба на други средства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRI средства, SNRI средства, литий, сибутрамин, трамадол или жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]), с лекарствени продукти, които увреждат метаболизма на серотонина (включително МАОИ), или с прекурсори на серотонина (като триптофанови добавки).

При клинична необходимост от съпътстващо лечение на венлафаксин с SSRI средство, SNRI средство или серотонинов рецепторен агонист (триптан), се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено по време на започване на лечението или на повишаване на дозите. Не се препоръчва съпътстващата употреба на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като триптофанови добавки) (вж. точка 4.4).

ЦНС-активни вещества

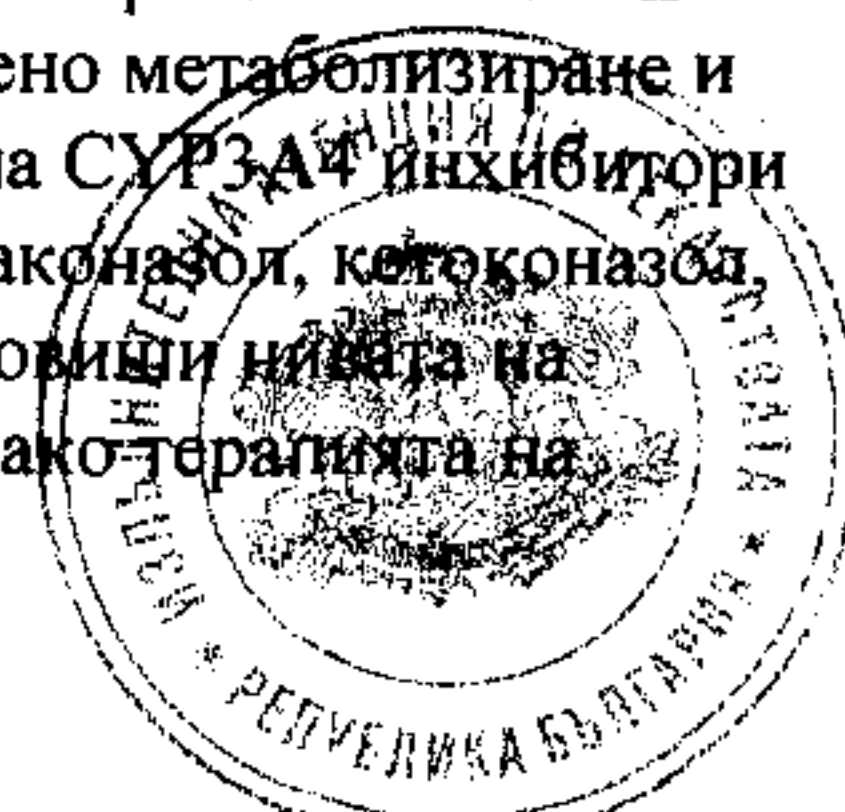
Рискът от употреба на венлафаксин с други ЦНС-активни вещества не е системно оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание, когато венлафаксин се приема в комбинация с други ЦНС-активни вещества.

Етанол

Доказано е, че венлафаксин не засилва увреждането на умствените и моторните умения, причинено от етанола. Въпреки това обаче пациентите, приемащи ЦНС-активни вещества, трябва да се съветват да избягват консумацията на алкохол.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоназол (инхибитор на CYP3A4). При фармакокинетично проучване след прилагане на кетоназол при пациенти със забавено и усилено метаболизиране на CYP2D6 се установява, че при повечето пациенти плазмените концентрации на венлафаксин и *O*-дезметилвенлафаксин са повишени - AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно за пациенти със забавено и усилено метаболизиране и за *O*-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно). Съпътстващата употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоназол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да повиши нивата на венлафаксин и *O*-дезметилвенлафаксин. Затова се препоръчва предпазливост, ако терапията на пациента включва инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин едновременно.



Ефект на венлафаксин върху други лекарствени продукти

Литий. При съпътстваща употреба на венлафаксин с литий може да настъпи серотонинов синдром (вж. "Серотонинов синдром").

Диазепам. Венлафаксин не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит дезметилдiazепам. Диазепам изглежда не повлиява фармакокинетиката нито на венлафаксин, нито на *O*-дезметилвенлафаксин. Не е известно дали съществува фармакокинетично и/или фармакодинамично взаимодействие с други бензодиазепини.

Имипрамин. Венлафаксин не повлиява фармакокинетиката на имипрамин и 2-ОН-имипрамин. Венлафаксин в доза 75 mg до 150 mg дневно предизвиква дозозависимо повишение на AUC за 2-ОН-дезипрамин с 2,5 до 4,5 пъти. Имипрамин не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и *O*-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съвместно приложение на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол. Фармакокинетично проучване с халоперидол показва 42% понижение на общия перорален клирънс, 70% повишение на AUC, 88% повишение на C_{max}, но не показва никаква промяна в полуживота на халоперидол. Това трябва да се има предвид при пациентите, лекувани с халоперидол и венлафаксин едновременно. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

Рисперидон. Венлафаксин повишава AUC на рисперидон с 50%, но не променя значимо фармакокинетичния профил на общата активна част (рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон). Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

Метопролол. Едновременното приложение на венлафаксин и метопролол на здрави доброволци при проучване за фармакокинетично взаимодействие за двата лекарствени продукта, води до повишение на плазмените концентрации на метопролол с приблизително 30-40%, без да променя плазмените концентрации на неговия активен метаболит α -хидроксиметопролол. Не е известно клиничното значение на тази находка при пациенти с хипертония. Метопролол не променя фармакокинетичния профил на венлафаксин или на активния му метаболит *O*-дезметилвенлафаксин. Трябва да се подхожда предпазливо при едновременното приложение на венлафаксин и метопролол.

Индинавир. Фармакокинетично проучване с индинавир показва 28% понижение на AUC и 36% понижение на C_{max} за индинавир. Индинавир не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и *O*-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на венлафаксин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Венлафаксин трябва да се прилага на бременни жени само ако очакваната полза за майката превишава всички възможни рискове за плода.

Както и при други инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI/SNRI), могат да се появят симптоми на спиране при новородените, ако венлафаксин е използван до или малко преди раждането. Някои новородени, изложени на действието на венлафаксин късно през третия триместър, развиват усложнения, налагащи хранене през сонда, дихателна поддръжка или продължителна хоспитализация. Такива усложнения могат да се получат веднага след приложението. Могат да се наблюдават следните симптоми при новородени, ако майката е използвала SSRI/SNRI в късна бременност: раздразнимост, тремор, хипотония, персистиращ плач и затруднено сучене или сън. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на експозиция. В повечето случаи тези усложнения се наблюдават незабавно или в рамките на 24 часа след раждането.

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит *O*-дезметилвенлафаксин се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за кърмачето. Затова трябва да се вземе решение за продължаване/спиране на кърменето или за продължаване/спиране на терапията с Делрексор ЕР, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с Делрексор ЕР.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Венлафаксин се отнася към лекарствата с въздействие върху централната нервна система и може да повлияе преценката, мисленето или двигателните функции. Затова всички пациенти, приемащи венлафаксин, трябва да бъдат предупредени за ефектите върху способността им да шофират и да работят с опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често (>1/10) съобщаваните нежелани реакции при клиничните проучвания са гадене, сухота в устата, главоболие и потене (включително нощни изпотявания).

Нежеланите реакции са изброени по-долу по система орган-клас и по честота.

Честотите са дефинирани като: 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 $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система орган-клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Екхимоза, кървене от стомашно-чревния тракт		Кървене от лигавиците, удължено време на кървене, тромбocyтопения; кръвна дискразия (вкл. агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен серумен холестерол, загуба на тегло	Надаване на тегло, нарушени вкусови усещания		Нарушения на чернодробните функционални изследвания, хипонатриемия, хепатит, синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон, повишен пролактин
Нарушения на нервната система	Сухота в устата (10%), главоболие (30,3%)*	Патологични сънища, понижено либидо, замаяност, повишен мускулен тонус (хипертония), безсъние, нервност, парестезия, седирание, тремор, обърканост, деперсонализация	Апатия, халюцинации, миоклонус, ажитираност, нарушени координация и равновесие	Акатизия /психомоторно неспокойство, конвулсии, маниакална реакция	Невролептичен малигнен синдром (НМС), серотонинергичен синдром, делир, екстрапирамидни реакции (вкл. дистония и дискинезия), тардивна дискинезия, суицидна идеация и поведение **
Нарушения на очите		Нарушена акомодация, мидриаза, зрителни нарушения			Закритоъгълна глаукома
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		
Сърдечни нарушения		Палпитации	Тахикардия		Удължаване на QT интервала, камерно мъждене, камерна тахикардия (вкл. torsades de pointes)
Съдови нарушения		Хипертония,	Постурална		Хипотония

		вазодилатация (главно горещи вълни (зачервяване)	хипотония, синкоп		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Прозяване			Белодробна еозинофилия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (20%)	Намален апетит (анорексия), запек, повръщане	Бруксизъм, диария		Панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Потене (вкл. нощни изпотявания) [12,2%]		Обрив, алопеция		Мултиформен еритем, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, сърбеж, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Патологична еякулация/оргазъм (мъже), аноргазмия, еректилна дисфункция (импотентност), нарушено уриниране (предимно нарушено пропускане на урина), менструални нарушения, свързани с повишено кървене или повишено нередовно кървене (напр. менорагия, метрорагия), полакиурия	Патологичен оргазъм (жени), ретенция на урина		
Нарушения на имунната система			Реакции на фото-чувствителност		Анафилаксия
Общи нарушения		Астения (умора), студени тръпки			

*При сборни клинични проучвания честотата на главоболие е 30,3% при пациентите с венлафаксин спрямо 31,3% при пациентите с плацебо.

**Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение се съобщават по време на терапията с венлафаксин или рано след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

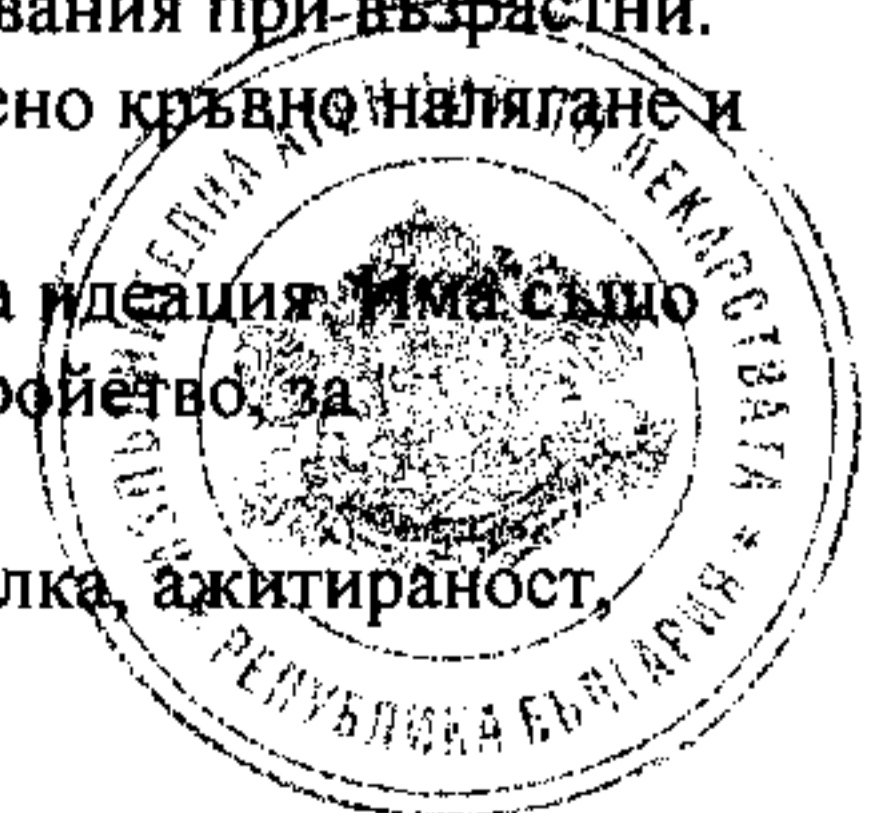
Спирането на венлафаксин (особено когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие и грипоподобен синдром. Обикновено тези реакции са леки до умерени и са самоограничаващи се, но при някои пациенти те могат да са тежки и/или продължителни. Затова се препоръчва, когато лечението с венлафаксин не е необходимо повече, да се спре чрез постепенно понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрични пациенти

Като цяло профилът на нежеланите реакции на венлафаксин (при плацебо контролираните клинични проучвания) при деца и юноши (на възраст 6 до 17 години) е сходен с наблюденията при възрастни. Както и при възрастни, се наблюдават понижен апетит, загуба на тегло, повишено кръвно налягане и повишен серумен холестерол (вж. точка 4.4).

При клиничните проучвания с деца се наблюдава нежеланата реакция суицидна идеация. Има също все повече съобщения за враждебност и, особено при голямо депресивно разстройство, за самоанаряване.

По-специално при деца се наблюдават следните нежелани реакции: коремна болка, ажитираност, диспепсия, екхимоза, епистаксис и миалгия.



4.9 Предозиране

При постмаркетинговия опит предозирането с венлафаксин се съобщава главно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти. Най-често съобщаваните събития при предозиране включват тахикардия, количествени промени на съзнанието (вариращи от сомнолентност до кома), мидриаза, конвулсия и повръщане. Други съобщавани събития включват електрокардиографски промени (напр. удължаване на QT-интервала, бедрен блок, удължаване на QRS-комплекса), вентрикуларна тахикардия, брадикардия, хипотония, вертиго и смърт.

Публикуваните ретроспективни проучвания показват, че предозирането на венлафаксин може да е свързано с повишен риск от фатален изход в сравнение с наблюдаваното при продукти на SSRI антидепресанти, но по-нисък от този за трицикличните антидепресанти. Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат повече рискови фактори за суицид, отколкото пациентите на SSRI. Не е ясно до каква степен находката за повишен риск от фатален изход може да бъде приписана на токсичността на венлафаксин при предозиране, в сравнение с някои характеристики на пациентите, лекувани с венлафаксин. Предписването на венлафаксин трябва се извършва с най-малкото количество от лекарствения продукт, отговарящо на доброто лечение на пациента, за да се понижи рискът от предозиране.

Препоръчвано лечение

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки, като трябва да се проследяват сърдечния ритъм и жизнените показатели. Ако има риск от аспирация, не се препоръчва индуциране на повръщане. Стомашната промивка може да е показана, ако се извърши скоро след поглъщането или при симптоматични пациенти. Приложението на активен въглен може също да ограничи резорбцията на активното вещество. Малко вероятно е форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията и обменното кръвопреливане да бъдат от полза. Не са известни никакви специфични антидоти за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти – АТС код: N06A X16

Счита се, че механизмът на антидепресантното действие на венлафаксин при хора е свързан с потенциране на невротрансмитерна активност в централната нервна система. Предклиничните проучвания показват, че венлафаксин и главният му метаболит *O*-дезметилвенлафаксин (ОДВ) са инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина. Венлафаксин също инхибира слабо допаминовото захващане. Венлафаксин и неговият активен метаболит понижават β -адренергичните отговори както при остро (единична доза), така и при хронично приложение. Венлафаксин и ОДВ са много сходни по отношение на тяхното цялостно действие върху обратното захващане на невротрансмитери и свързването към рецептори.

Венлафаксин на практика няма никакъв афинитет *in vitro* към мускариновите, холинергичните, H_1 -хистаминергичните или α_1 -адренергичните рецептори от мозък на плъх. Фармакологичното действие върху тези рецептори може да е свързано с различни нежелани реакции, наблюдавани при други антидепресантни лекарствени продукти, като антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови нежелани реакции.

Венлафаксин не притежава инхибиторно действие върху моноаминооксидазата (MAO).

In vitro-проучванията показват, че венлафаксин на практика не притежава никакъв афинитет към опиатни и бензодиазепинови рецептори.

Големи депресивни епизоди

Ефикасността на венлафаксин с незабавно освобождаване като средство за лечение на големи депресивни епизоди е доказана при пет рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, краткосрочни проучвания, с продължителност от 4 до 6 седмици, за дози до 375 mg/ден.



Ефикасността на венлафаксин с удължено освобождаване за лечение на големи депресивни епизоди е установена при две плацебо контролирани краткосрочни проучвания, с продължителност от 8 и 12 седмици, които включват обхват на дозите от 75 до 225 mg/ден.

При едно по-дългосрочно проучване амбулаторните възрастни пациенти, които са се повлияли по време на едно 8-седмично открито проучване на венлафаксин с удължено освобождаване (75, 150 или 225 mg), са рандомизирани да продължат своята доза венлафаксин с удължено освобождаване или на плацебо за максимум 26 седмици наблюдение за рецидив.

При друго, по-дългосрочно проучване, ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивиращи депресивни епизоди за 12-месечен период е установена при едно плацебо контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при възрастни амбулаторни пациенти с рецидивиращи големи депресивни епизоди, които са се повлияли от лечение с венлафаксин (100 до 200 mg/ден, по схема с прием 2 пъти дневно) на последния епизод на депресия.

Социално-тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване, като лечение за социално тревожно разстройство, е установена при четири двойно-слепи, паралелногрупови, 12-седмични, многоцентрови, плацебо контролирани проучвания с промяна на дозата и при едно двойно-сляпо, паралелногрупово, 6-месечно, плацебо контролирано проучване с фиксирани/променливи дози при амбулаторни възрастни пациенти. Пациентите получават дози в границите от 75 до 225 mg/ден. Липсват доказателства за по-голяма ефективност при групата от 150 до 225 mg/ден, в сравнение с групата на 75 mg/ден при 6-месечно проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

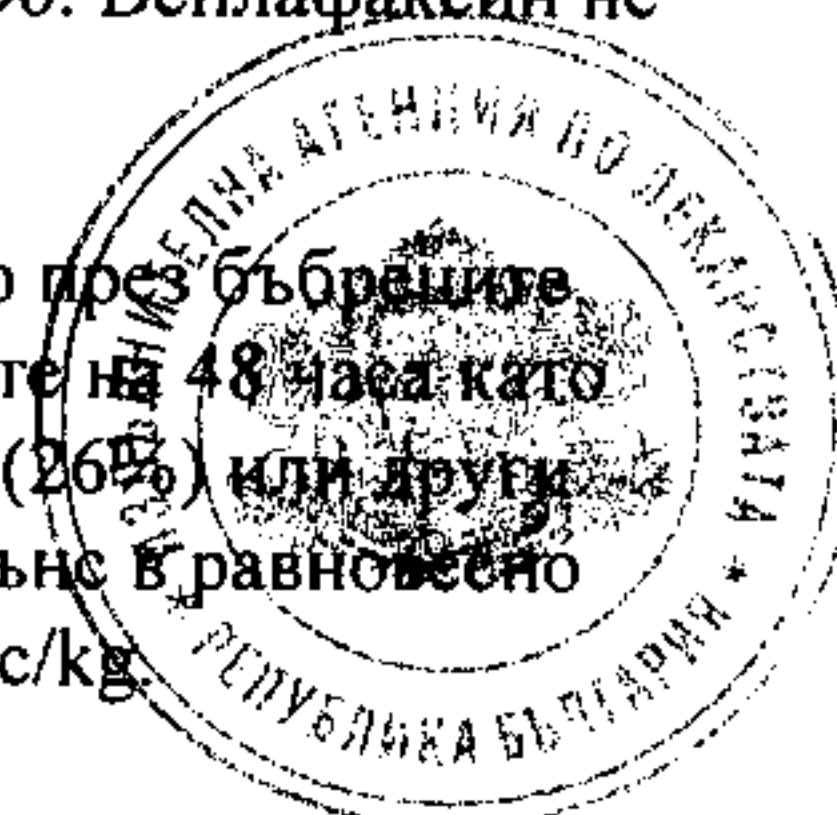
Венлафаксин се метаболизира в голяма степен основно до активния метаболит *O*-дезметилвенлафаксин (ОДВ). Средният \pm СО плазмен полуживот на венлафаксин и ОДВ е съответно 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа. Равновесните концентрации на венлафаксин и ОДВ се достигат в рамките на 3 дни от перорална терапия с многократно приложение. Венлафаксин и ОДВ показват линейна кинетика над дозовия обхват от 75 mg до 450 mg/ден.

Резорбция. Поне 92% от венлафаксин се резорбират след единична перорална доза от венлафаксин с незабавно освобождаване. Абсолютната бионаличност е 40% до 45% поради пресистемния метаболизъм. След приложение на венлафаксин с незабавно освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ОДВ настъпват за съответно 2 и 3 часа. След приложението на венлафаксин капсули с удължено освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ОДВ се достигат в рамките на съответно 5,5 часа и 9 часа. Когато се прилагат еднакви дневни дози от венлафаксин, било като таблетка с незабавно освобождаване или капсула с удължено освобождаване, капсулата с удължено освобождаване осигурява по-ниска скорост на резорбция, но същата степен на резорбция в сравнение с таблетката с незабавно освобождаване. Храната не повлиява бионаличността на венлафаксин и ОДВ.

Разпределение. Венлафаксин и ОДВ в терапевтични концентрации се свързват в минимална степен с плазмените протеини (съответно 27% и 30%). Обемът на разпределение на венлафаксин в равновесно състояние е $4,4\pm 1,6$ l/kg след интравенозно приложение.

Метаболизъм. Венлафаксин значително се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* проучванията показват, че венлафаксин се метаболизира до главен активен метаболит ОДВ от CYP2D6 и второстепенен, по-малко активен метаболит N-дезметилвенлафаксин от CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* проучванията показват, че венлафаксин е слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Елиминиране. Венлафаксин и неговите метаболити се екскретират основно през бъбреците. Приблизително 87% от дозата на венлафаксин се отделя с урината в рамките на 48 часа като непроменен венлафаксин (5%), неконюгиран ОДВ (29%), конюгиран ОДВ (26%) или други второстепенни неактивни метаболити (27%). Средният \pm СО плазмен клирънс в равновесно състояние за венлафаксин и ОДВ е съответно $1,3\pm 0,6$ l/час/kg и $0,4\pm 0,2$ l/час/kg.



Специални групи

Възраст и пол. Възрастта и полът на пациентите не повлияват значимо фармакокинетиката на венлафаксин и ОДВ.

CYP2D6 бързи/бавни метаболитатори. Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 бавните метаболитатори, отколкото при бързите метаболитатори. Тъй като общата експозиция (AUC) на венлафаксин и ОДВ е сходна при бавни и бързи метаболитатори, няма необходимост от различни дозови схеми за тези две групи.

Пациенти с чернодробно увреждане. При пациенти с Child-Pugh клас А (леко чернодробно увреждане) и Child-Pugh клас В (умерено чернодробно увреждане) полуживотът на венлафаксин и ОДВ е удължен в сравнение с нормални лица. Пероралният клирънс както на венлафаксин, така и на ОДВ е намален. Открива се голяма степен на вариабилност между отделните индивиди. Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти на хемодиализа времето на полуживот на венлафаксин е удължено с около 180%, а клирънсът е понижен с около 57% в сравнение с нормални лица, докато времето на полуживот на ОДВ е удължено с около 142%, а клирънсът – понижен с около 56%. Необходими са корекции на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане и при пациенти, на които се налага хемодиализа (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията с венлафаксин при плъхове и мишки не показват данни за карциногенност.

Венлафаксин не е мутагенен при широк набор от *in vitro* и *in vivo* изследвания.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни показват понижено тегло на новородените при плъхове, повишение на честотата на мъртвородени и повишена смъртност сред новородените през първите 5 дни от кърменето. Причината за тези смъртни случаи не е известна. Тези ефекти настъпват при доза 30 mg/kg/ден, която е 4 пъти по-висока от дневната доза при хора от 375 mg венлафаксин (на основа mg/kg). Дозата без ефект за тези находки е 1,3 пъти по-висока от дозата за хора. Потенциалният риск при хора не е известен.

Наблюдава се понижен фертилитет при едно проучване, при което както мъжки, така и женски плъхове са били експозирани на ОДВ. Тази експозиция е била приблизително 1 до 2 пъти по-висока от дозата на венлафаксин при хора от 375 mg/ден. Значението на тази находка при хора не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

75 mg твърди капсули с удължено освобождаване:

Хипромелоза; амониев метакрилат съполимер (тип Б); натриев лаурилсулфат; магнезиев стеарат; основен бутилметакрилатен съполимер 12,5%; желатин; титанов диоксид (E171); железен оксид, червен (E172); шеллак; железен оксид, черен (E172); пропиленгликол (E1520).

150 mg твърди капсули с удължено освобождаване:

Хипромелоза; амониев метакрилат съполимер (тип Б); натриев лаурилсулфат; магнезиев стеарат; основен бутилметакрилатен съполимер 12,5%; желатин; титанов диоксид (E171); еритрозин (E127); индиготин (E132); шеллак; железен оксид, черен (E172); пропиленгликол (E1520).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

По 10 капсули с удължено освобождаване в PVC/PE/PVDC/Al блистер. По 10 блистера в кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Portfarma ehf
Köllumarklettsvegi 2, 104 Reykjavík
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2009

