

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2020055/55/56
Разрешение №	ПРОДУКТА 66930-2, 30-10-2024
Одобрение №	VG/MA/MP

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Velaxin 37,5 mg prolonged-release hard capsules
Velaxin 75 mg prolonged-release hard capsules
Velaxin 150 mg prolonged-release hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Велаксин 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
37,5 mg венлафаксин (*venlafaxine*) (като 42,42 mg венлафаксин хидрохлорид / *venlafaxine hydrochloride*) във всяка твърда капсула с удължено освобождаване.

Велаксин 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване
75 mg венлафаксин (*venlafaxine*) (като 84,84 mg венлафаксин хидрохлорид / *venlafaxine hydrochloride*) във всяка твърда капсула с удължено освобождаване.

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване
150 mg венлафаксин (*venlafaxine*) (като 169,68 mg венлафаксин хидрохлорид / *venlafaxine hydrochloride*) във всяка твърда капсула с удължено освобождаване.

Помощни вещества с известен ефект

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване съдържат 36 mg натрий на капсула (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване

Велаксин 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули размер 3 с непрозрачна оранжева и прозрачна безцветна част, които включват 109,55 mg охрено-жълти обвити и бели необвити пелети. Диаметърът на капсулата е приблизително 18 mm.

Велаксин 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули размер 2 с непрозрачна червена и прозрачна безцветна част, които включват 219,08 mg, охрено-жълти обвити и бели необвити пелети. Диаметърът на капсулата е приблизително 18 mm.

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули размер 0EL с непрозрачна червена и прозрачна безцветна част, които включват 438,15 mg охрено-жълти обвити и бели необвити пелети. Диаметърът на капсулата е приблизително 18 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ



4.1 Терапевтични показания

- Лечение на големи депресивни епизоди.
- Предотвратяване на рецидив на големи депресивни епизоди.
- Лечение на генерализирано тревожно разстройство.
- Лечение на социално тревожно разстройство.
- Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Големи депресивни епизоди

Препоръчваната начална доза венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, приеман веднъж дневно. Пациенти, които не реагират на началната доза от 75 mg на ден могат да се повлияят от увеличавания на дозата до достигане на максималната доза от 375 mg на ден. Увеличенията на дозата могат да бъдат осъществявани през двуседмични или по-дълги интервали. В случай че е клинично показано поради тежестта на симптомите, дозата може да се увеличава през по-чести интервали от време, които обаче не могат да бъдат по-кратки от 4 дни.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, увеличаването на дозата трябва да се предприема единствено след клинична преценка (вж. т. 4.4). Трябва да се дава най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или по-дълго. Лечението трябва да се преразглежда редовно, в зависимост от всеки отделен случай. Лечение с по-дълъг срок може да е подходящо също и за предотвратяване на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи, препоръчваната доза за предотвратяване на рецидив на ГДЕ е същата като прилаганата спрямо настоящия епизод. Антидепресивните лекарствени продукти трябва да се приемат в продължение на най-малко шест месеца след настъпване на ремисия.

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчваната начална доза венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, приеман веднъж дневно. Пациенти, които не реагират на началната доза от 75 mg на ден, могат да се повлияят от увеличения на дозата до достигане на максималната доза от 225 mg дневно. Увеличенията на дозата могат да се осъществяват през двуседмични или по-дълги интервали от време.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, увеличаването на дозата трябва да се предприема единствено след клинична преценка (вж. т. 4.4). Трябва да се дава най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или по-дълго. Лечението трябва да се преразглежда редовно, в зависимост от индивидуалния случай.

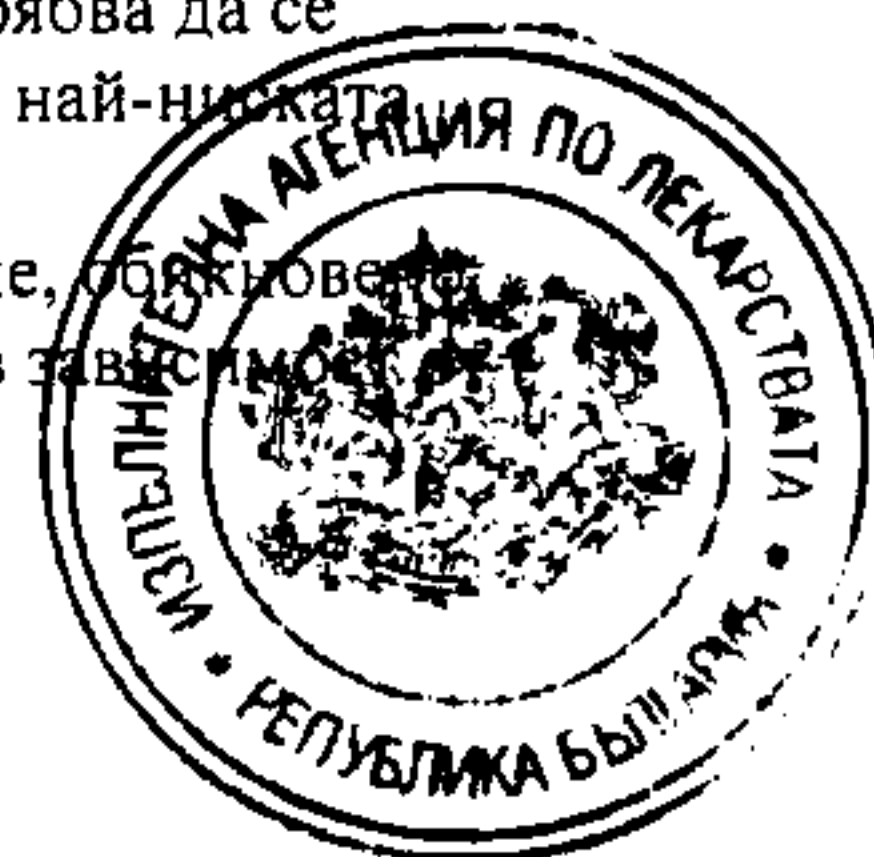
Социална фобия

Препоръчваната начална доза венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, приеман веднъж дневно. Няма доказателства, че по-високите дози допринасят по-голяма полза.

Обаче, при отделни пациенти, които не реагират на първоначалната доза от 75 mg на ден, може да се обмисли увеличаване до достигане на максималната доза от 225 mg на ден. Увеличенията на дозата могат да се осъществяват през двуседмични или по-дълги интервали от време.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, увеличаването на дозата трябва да се предприема единствено след клинична преценка (вж. т. 4.4). Трябва да се дава най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или по-дълго. Лечението трябва да се преразглежда редовно, в зависимост от индивидуалния случай.



Паническо разстройство

Препоръчва се доза от венлафаксин с удължено освобождаване от 37,5 mg дневно да се приема в продължение на 7 дни.

Впоследствие дозата следва да се увеличи до 75 mg на ден. Пациенти, които не реагират на приеманата доза от 75 mg на ден, могат да се повлияят добре от увеличения на дозата до достигане на максималната доза от 225 mg на ден. Увеличенията на дозата могат да се осъществяват през двуседмични или по-дълги интервали от време.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, увеличаването на дозата трябва да се предприема единствено след клинична преценка (вж. т. 4.4). Трябва да се дава най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или по-дълго. Лечението трябва да се преразглежда редовно, в зависимост от индивидуалния случай.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата венлафаксин само въз основа възрастта на пациента.

Трябва обаче да се подходи предпазливо към лечението на пациенти в старческа възраст (напр., заради възможността от бъбречно увреждане, потенциалните промени в чувствителността и афинитета към невротрансмитерите, настъпващи при остаряване). Трябва винаги да се прилага най-ниската ефективна доза, а състоянието на пациентите трябва внимателно да се наблюдава, когато е необходимо повишаване на дозата.

Преминаване от друга лекарствена форма

Пациенти, лекувани с таблетки венлафаксин с незабавно освобождаване, могат да преминат към прием на капсули венлафаксин с удължено освобождаване, съдържащи най-близката еквивалентна дневна доза. Например, таблетките венлафаксин с незабавно освобождаване от 37,5 mg два пъти дневно могат да се заменят с капсули венлафаксин с удължено освобождаване от 75 mg веднъж дневно. Може да се наложат индивидуални корекции на дозата.

Педиатрична популация

Приложението на венлафаксин не се препоръчва при деца и юноши.

Контролираните клинични изпитвания, проведени с деца и юноши с голямо депресивно разстройство не са показали ефикасност и не подкрепят прилагането на венлафаксин при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ефикасността и безопасността на венлафаксин по отношение на други показания, проявяващи се при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, по принцип трябва да се обмисли намаляване на дозата с 50%. Поради индивидуалните вариации в клирънса, обаче, е желателно дозата да се определя индивидуално.

Съществуват ограничени данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Препоръчва се повишено внимание и трябва да се обмисли намаляване на дозата с повече от 50%.

Потенциалната полза трябва да се прецени спрямо риска при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Въпреки че не е необходима промяна в дозировката при пациенти с гломерулна филтрация (GFR) между 30-70 ml/min, следва да се подходи внимателно. При пациенти, които се нуждаят от хемодиализа и пациенти с тежки бъбречни увреждания (GFR <30 ml/min), дозата трябва да се намали с 50%. Поради индивидуалните вариации на клирънса при подобни пациенти, желателно дозата да се определя индивидуално.

Симптоми на отнемане при прекъсване на лечението с венлафаксин



Трябва да се избягва рязко прекъсване на лечението. При спиране на лечението с венлафаксин, дозата трябва да се намалява постепенно в продължение на поне две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Въпреки това, периодът от време, необходим за титриране и степента на намаляване на дозата, може да зависят от конкретната доза, продължителността на терапията и отделния пациент. При някои пациенти може да се наложи постепенно, много бавно прекратяване на лечението в продължение на месеци или повече. В случай че възникнат трудно поносими симптоми след намаляване на дозата или при преустановяване на лечението, може да се обмисли подновяване на приема на предписваната до момента доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-последователно.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчително е капсулите венлафаксин с удължено освобождаване да бъдат приемани с храна, приблизително по едно и също време всеки ден. Капсулите трябва да бъдат поглъщани цели с течност, без да бъдат разделяни, смачквани, сдъвквани или разтваряни.

Капсулите венлафаксин с удължено освобождаване съдържат сфероиди, които бавно освобождават лекарственото вещество в храносмилателния тракт. Неразтворимата част от тези сфероиди се отделя и може да бъде открита във фецеса.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременното лечение с необратими моноамино-оксидазни (МАО) инхибитори е противопоказано поради риска от серотонинов синдром, придружен от симптоми като възбуда, тремор и хипертермия.
Не трябва да се започва първоначално лечение с венлафаксин поне 14 дни след прекратяване на лечението с необратим МАО инхибитор.
Приемът на венлафаксин трябва да бъде преустановен за минимум 7 дни преди започването на лечение с необратим МАО инхибитор (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предозиране

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не употребяват алкохол, имайки предвид неговите ефекти върху ЦНС и потенциала за клинично влошаване на психиатрични състояния, както и потенциала за нежелани взаимодействия с венлафаксин, включително потискащи ЦНС ефекти (вж. точка 4.5). Съобщава се за предозиране с венлафаксин предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с фатален изход (вж. точка 4.9).
Рецептите за венлафаксин трябва да бъдат за най-малкото количество от лекарствения продукт, съобразено с подходящите грижи за пациента, за да се намали риска от предозиране (вижте точка 4.9).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като през първите няколко седмици или повече е възможно да не настъпи подобрене, пациентите трябва да бъдат подложени на внимателно наблюдение до настъпването на подобрене. Според общия клиничен опит, рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяването.

Други психични заболявания, при които венлафаксин се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при депресията на пациенти с голямо депресивно разстройство.



Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни мисли, 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-анализ 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.

Лечението трябва да се съпътства от внимателно наблюдение на пациентите, особено на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и обгрижващите ги лица) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Педиатрична популация

Велаксин твърди капсули с удължено освобождаване не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. Свързано със самоубийство поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) са най-често наблюдавани при клиничните изпитвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въз основа на клинична необходимост все пак бъде взето решение за лечение, пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван за поява на суицидни симптоми. Освен това, липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши във връзка с растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Серотонинов синдром

Както и при други серотонинергични средства, така и при лечението с венлафаксин може да настъпят потенциално животозастрашаващи реакции, подобни на серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром (НМС) особено при едновременното прилагане на други серотонинергични средства (включително триптани, инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на норадреналина (SNRIs), трициклически антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], опиоиди [напр. бупренорфин (или комбинацията му с налоксон), фентанил и аналозите му, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин]), лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина (като MAO инхибитори, напр. метиленово синьо), със серотонинови прекурсори (такива като заместителите на триптофана) или с антипсихотици или други допаминови антагонисти (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на вегетативната нервна система (напр. тахикардия, лабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Серотониновият синдром в най-тежката си форма може да наподобява невролептичен малигнен синдром (НМС), който включва хипертермия, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност с възможни бързи колебания в жизнените показатели и промени в психичния статус.

При клинично оправдано едновременно лечение с венлафаксин и други средства, които могат да окажат влияние върху серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата.

При подозиран серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

Едновременната употреба на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като добар пример е триптофан) не се препоръчва.

Закритоъгълна глаукома



Появата на мидриаза може да бъде свързана с приложението на венлафаксин. Препоръчва се пациенти с повишено вътреочно налягане или пациенти с риск от поява на закритоъгълна глаукома (закритоъгълна глаукома) да бъдат подложени на строго наблюдение.

Кръвно налягане

Често се съобщава за свързано с дозата повишаване на кръвното налягане при употребата на венлафаксин. При постмаркетингови проучвания, в някои случаи се съобщава за рязко повишено кръвно налягане, изискващо спешно лечение. Всички пациенти трябва да се подлагат на строг скрининг за високо кръвно налягане и предварително съществуваща хипертония трябва да бъде овладяна преди започване на лечението. Кръвното налягане трябва да се следи периодично, след започването на лечението и след увеличаванията на дозите. Необходимо е повишено внимание при пациенти, при които съществуващо заболяване може да се усложни от повишаването на кръвното налягане, например при пациенти с увредена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Може да настъпи ускоряване на сърдечната честота, особено при по-високи дози. Необходимо е повишено внимание при пациенти, при които съществуващо заболяване може да се усложни от ускорената сърдечна дейност.

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

Венлафаксин не е бил оценяван при пациенти със скорошна анамнеза за инфаркт на миокарда или нестабилна ангина. Поради това, лекарството трябва да се прилага с повишено внимание при подобни пациенти.

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на удължен QT-интервал, Torsade de Pointes (TdP), камерна тахикардия и фатални сърдечни аритмии при употреба на венлафаксин, особено при предозиране, или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT-интервала/TdP. Трябва да се прецени съотношението полза/риск преди да се предпише венлафаксин на пациенти с повишен риск от сериозна сърдечна аритмия или удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1).

Конвулсии

При лечение с венлафаксин могат да настъпят конвулсии. Както и всички останали антидепресанти, венлафаксин трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с анамнеза за конвулсии, като подобни пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Лечението трябва да се преустанови в случай на пристъп.

Хипонатриемия

При прием на венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатриемия и/или синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). За това се съобщава най-често при хиповолемични или дехидратирани пациенти. Пациенти в старческа възраст, пациенти, приемащи диуретици и пациенти с хиповолемия с друга генеза може да са изложени на по-висок риск от подобно състояние.

Абнормно кървене

Лекарствените продукти, инхибиращи обратното захващане на серотонина могат да доведат до намалена функция на тромбоцитите. Събитията на кървене, свързани с употребата на SSRIs и SNRIs варират от екхимози, хематоми, епистаксис и петехии до стомашно-чревни и животозастрашаващи кръвоизливи. Рискът от кръвоизлив може да се повиши при пациенти, приемащи венлафаксин. Както и останалите инхибитори на обратния захват на серотонина, венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към кървене, включително пациенти, приемащи антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитите.

Инхибиторите на обратния захват на серотонина/Инхибиторите на обратния захват на серотонина и норадреналина (SSRIs/SNRIs) могат да увеличат риска от следродилно кървене (вж. точки 4.6, 4.8).



Серумен холестерол

Клинично значими увеличения на серумния холестерол са отчетени при 5,3% от пациентите, лекувани с венлафаксин и при 0,0% от пациентите на плацебо при минимум тримесечни, плацебо контролирани клинични изпитвания. При дългосрочно лечение трябва да се следят нивата на холестерола по време на лечението.

Едновременно приложение с лекарства за намаляване на телесното тегло

Безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация с лекарства, предизвикващи намаляване на телесното тегло, включително фентермин, не са установени. Не се препоръчва едновременно прилагане на венлафаксин и лекарства, предизвикващи намаляване на телесното тегло. Венлафаксин не е предназначен за намаляване на телесното тегло самостоятелно или в комбинация с други продукти.

Мания/хипомания

Мания/хипомания може да настъпи при малка част от пациентите с нарушения в настроението, които са приемали антидепресанти, включително венлафаксин. Както и при другите антидепресанти, венлафаксин трябва да се прилага с внимание при пациенти с фамилна обремененост или анамнеза за биполарно разстройство.

Агресия

Агресия може да настъпи при малък брой пациенти, които са приемали антидепресанти, включително венлафаксин. Това се съобщава при началото на лечението, при промяна в дозата и при преустановяване на лечението. Както и останалите антидепресанти, венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за агресия.

Преустановяване на лечението

Ефектите при преустановяване на лечението с антидепресанти са добре известни и понякога тези ефекти могат да бъдат продължителни и тежки. Самоубийство/суицидни мисли и агресия са наблюдавани при пациенти по време на промени в режима на дозиране на венлафаксин, включително по време на преустановяване. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, когато дозата е намалена или по време на преустановяване (вж. по-горе в точка 4.4 - Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване и агресия). Симптомите на отнемане при спиране на лечението са чести, особено, ако лечението бъде преустановено рязко (вж. т. 4.8). При клинични изпитвания, нежелани събития при преустановяване на лечението (постепенно снижаване на дозата и периода след това) се наблюдават при около 31% от пациентите, лекувани с венлафаксин и при 17% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от проява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозировката при терапията и скоростта на намаляване на дозата. Замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), смущения на съня (включително безсъние и неспокойни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, нарушено зрение и хипертония са сред най-често съобщаваните реакции. По принцип тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат да станат много интензивни.

Те обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни след преустановяване на лечението, но много рядко се съобщава за настъпването им при пациенти, които неволно са пропуснали доза. По принцип, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отзвучават до 2 седмици, въпреки че при някои пациенти могат да бъдат продължителни (2-3 месеца или по-дълго). Затова се препоръчва постепенното снижаване на приеманата доза венлафаксин при преустановяване на лечението за период от няколко седмици или месеца, според нуждите на пациента (вж. т. 4.2). При някои пациенти преустановяването може да отнеме месеци или повече.

Сексуална дисфункция

Инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за дълготрайна сексуална дисфункция, при която симптомите са продължили въпреки прекъсването на SNRI.



Акатизия/ психомоторно безпокойство

Приложението на венлафаксин се свързва с поява на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или притеснително безпокойство и нужда от често движение, придружено от неспособност да се стои неподвижно. Това е най-вероятно да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват подобни симптоми, увеличаване на дозата може да бъде неблагоприятно.

Сухота в устата

За сухота в устата се съобщава при 10% от пациентите, лекувани с венлафаксин. Това може да увеличи риска от кариес и пациентите трябва да се информират за значението на денталната хигиена.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със SSRI или венлафаксин може да повлияе гликемичния контрол. Възможно е да се наложи да бъдат коригирани дозите на инсулина и/или пероралните антидиабетни средства.

Взаимодействия лекарство-лабораторни тестове

При пациенти, приемащи венлафаксин се съобщава за фалшиво положителни имунологични скрининг изследвания на урината, за определяне на фенциклидин (PCP) и амфетамин, което се дължи на липсата на специфичност на тестовете. Фалшиво положителни резултати могат да се очакват няколко дни след прекратяване на терапията с венлафаксин. Венлафаксин може да се различи от PCP и амфетамин чрез потвърждаващи тестове, като например течна хроматография/ мас-спектрометрия.

Натрий

Велаксин 37.5 mg и 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. по същество не съдържа натрий.

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване съдържа 36 mg натрий на капсула, което съответства на 1.8% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на натрий на ден за възрастни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Моноамино-оксидазни (MAO) инхибитори

Необратими неселективни MAO инхибитори

Венлафаксин не трябва да се използва в комбинация с необратими неселективни MAO инхибитори. Не трябва да се започва лечение с венлафаксин поне 14 дни след спиране на лечението с необратим неселективен MAO инхибитор. Приемът на венлафаксин трябва да бъде преустановен за най-малко 7 дни преди да се започне лечение с необратим неселективен MAO инхибитор (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром, комбинацията на венлафаксин с обратим и селективен MAO инхибитор, от рода на моклобемид, не е препоръчителна. След лечение с обратим MAO инхибитор, може периодът на изчакване да е по-кратък от 14 дни преди да се започне лечение с венлафаксин. Препоръчва се приемът на венлафаксин да бъде преустановен за поне 7 дни преди да се започне лечение с обратим MAO инхибитор (вж. т. 4.4).

Обратим, неселективен MAO инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е слабо обратим и неселективен MAO инхибитор и не трябва да се предписва на пациенти, които се лекуват с венлафаксин (вж. т. 4.4).

Тежки нежелани реакции се съобщават при пациенти, които скоро са преустановили приема на MAO инхибитор и са започнали да приемат венлафаксин, или са били на лечение с венлафаксин, когато са преустановено малко преди да започнат прием на MAO инхибитор. Тези реакции включват тремор, миоклонус, диафореза, гадене, повръщане, зачервяване на лицето, замаяност и



хипертермия с характеристики, наподобяващи злокачествен невролептичен синдром, припадъци и смърт.

Серотонинов синдром

Както и при останалите серотонинергични средства, серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние, може да настъпи при лечение с венлафаксин, особено при едновременен прием на други лекарства, които могат да засегнат серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин (SNRIs), трициклически антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], опиоиди [напр. бупренорфин (или комбинацията му с налоксон), фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин]), с лекарствени продукти, които нарушават метаболизма на серотонина (като MAO инхибитор, напр. метиленово синьо), с прекурсори на серотонина (като триптофанови заместители) или с антипсихотици или други допаминови антагонисти (вж. точки 4.3 и 4.4).

В случай че едновременно лечение с венлафаксин и други активни вещества, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, е клинично обосновано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено в началото на лечението и при повишаване на дозите. Едновременното приложение на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като триптофанови заместители) не се препоръчва (вж. т. 4.4).

ЦНС-активни субстанции

Рискът от прилагане на венлафаксин в комбинация с други ЦНС-активни субстанции не е систематично оценен. Следователно се препоръчва повишено внимание при прием на венлафаксин в комбинация с други ЦНС-активни субстанции.

Етанол

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не употребяват алкохол, като се имат предвид неговите ефекти върху ЦНС и възможността за клинично влошаване на психиатрични състояния, както и възможността за неблагоприятни взаимодействия с венлафаксин, включително потискащи ЦНС ефекти.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Рискът от удължаване на QTc интервала и/или от камерни аритмии (напр. TdP) се повишава при едновременно приложение на други лекарствени продукти, които удължават QTc интервала. Едновременното приложение на тези лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. т. 4.4).

Съответните класове са:

- клас IA и III антиаритмици (напр. хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин)
- някои макролиди (напр. еритромицин)
- някои антихистамини
- някои хинолонови антибактериални средства (напр. моксифлоксацин)

Списъкът по-горе не е изчерпателен и употребата на други лекарствени продукти, за които е известно, че значително удължават QT-интервала, трябва да се избягва.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Фармакокинетично проучване с кетоконазол при бързи (ЕМ) и бавни метаболитатори (РМ) на CYP2D6 показва по-висока стойност на AUC за венлафаксин (съответно 70% и 21% при бързи и бавни метаболитатори на CYP2D6) и О-дезметилвенлафаксин (съответно 33% и 23% при бързи и бавни метаболитатори на CYP2D6) след предписване на кетоконазол. Едновременната употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин



може да повиши нивата на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Поради това се препоръчва повишено внимание, ако терапията на пациента включва едновременно прием на CYP3A4 инхибитор и венлафаксин.

Ефект от венлафаксин върху други лекарствени продукти

Литий

Може да настъпи серотонинов синдром при едновременна употреба на венлафаксин и литий (вж. серотонинов синдром).

Диазепам

Венлафаксин не оказва влияние върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит - дезметилдiazепам. Няма данни диазепам да засяга фармакокинетиката на венлафаксин или на О-дезметилвенлафаксин. Не е известно обаче дали съществува фармакокинетично и/или фармакодинамично взаимодействие с други бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин не засяга фармакокинетиката на имипрамина и 2-ОН-имипрамин. Отчита се зависимо от дозата увеличение на стойността на AUC за 2-ОН-дезипрамин с 2,5 до 4,5 пъти при прием на венлафаксин 75 mg до 150 mg дневно. Имипрамин не влияе върху фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна. Необходимо е повишено внимание при едновременно предписване на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Фармакокинетично проучване с халоперидол показва 42% намаление на общия перорален клирънс, 70% увеличение на стойността на AUC, 88% увеличение на C_{max} , но без промяна на полуживота на халоперидол. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти, лекувани едновременно с халоперидол и венлафаксин. Клиничната значимост на подобно взаимодействие не е известна.

Рисперидон

Венлафаксин увеличава AUC-стойността на рисперидона с 50%, но не променя в значителна степен фармакокинетичния профил на общата активна част (рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон). Клиничната значимост на подобно взаимодействие не е известна.

Метопролол

Едновременното прилагане на венлафаксин и метопролол върху здрави доброволци в рамките на фармакокинетично проучване на взаимодействието между двата лекарствени продукта води до увеличение на плазмените концентрации на метопролол с около 30-40%, без да се променят плазмените концентрации на неговия активен метаболит, алфа-хидроксиметопролол. Клиничното значение на подобна находка за пациенти с хипертония не е известно. Метопролол не променя фармакокинетичния профил на венлафаксин или неговия активен метаболит, О-дезметилвенлафаксин. С повишено внимание трябва да се подхожда към едновременното включване на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

Фармакокинетично проучване с индинавир показва 28% намаление на стойността на AUC и 36% намаление на C_{max} на индинавир. Индинавир не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Клиничната значимост на подобно взаимодействие не е известна.

Лекарства, които се метаболизират от изоензимите на цитохром P450

In vivo проучвания показват, че венлафаксин е сравнително слаб инхибитор на CYP3A4. In vivo венлафаксин не инхибира CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кафеин) и CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (дiazепам).



Перорални контрацептиви

При постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на нежелана бременност при пациентки, които са приемали перорални контрацептиви, докато са на лечение с венлафаксин. Няма ясни доказателства, че тези случаи са в резултат от лекарствено взаимодействие с венлафаксин. Не е провеждано изпитване за взаимодействие с хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни за приложението на венлафаксин при бременни жени.

Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен. Венлафаксин трябва да се изписва на бременни жени единствено, ако се очаква ползите да надхвърлят всякакъв евентуален риск.

Както и при останалите инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs/SNRIs), симптомите при преустановяване на лечението могат да настъпят у новороденото, ако венлафаксин се употребява малко преди раждането. Някои новородени с експозиция на венлафаксин в края на третия триместър развиват усложнения, изискващи хранене през тръба, респираторно поддържане или продължителна хоспитализация. Подобни усложнения могат да възникнат веднага след раждането.

Данните от епидемиологичните проучвания са показали, че приложението на SSRIs по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от персистираща пулмонална хипертония у новороденото (persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Макар че няма проучвания, които да изследват взаимовръзката на PPHN с лечението с SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при приложението на венлафаксин, като се има предвид механизмът на действие (потискане на обратния захват на серотонина).

Следните симптоми могат да се наблюдават при новородени, ако майката е приемала SSRI/SNRI в края на бременността: раздразнителност, тремор, хипотония, упорит плач, и затруднения при сучене или смущения на съня.

Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергичните ефекти или са експозиционни симптоми. В повечето случаи те се проявяват непосредствено след или в рамките на 24 часа след раждането.

Данните от наблюденията показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от следродилен кръвоизлив при експозиция на SSRI/SNRI в рамките на месеца преди раждането (вж. точки 4.4, 4.8).

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит, О-дезметилвенлафаксин, се отделят в кърмата. Има постмаркетингови съобщения за кърмачета, които плачат, изпитват раздразнение и имат абнормен модел на бодрост и сън. Също така е съобщавано, че симптомите, свързани с лекарството венлафаксин отзвучават при прекратяване на кърменето. Не може да се изключи риск за кърмачето. Поради това трябва да се вземе решение за продължаване/преустановяване на лечението с Велаксин твърди капсули с удължено освобождаване, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Велаксин твърди капсули с удължено освобождаване за жената.

Фертилитет

При проучване, при което и мъжки и женски плъхове са били експозирани на О-дезметилвенлафаксин, е наблюдаван понижен фертилитет. Клиничното значение на тази находка при хора не е известно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Всеки психоактивен лекарствен продукт може да попречи на способността за преценка, мисленето и двигателните умения. Поради това, всеки пациент, който приема венлафаксин, трябва да бъде предупреден за способността си да шофира или да борави с опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции съобщавани като много чести ($>1/10$) при клиничните проучвания са: гадене, сухота в устата, главоболие и изпотяване (включително нощно изпотяване).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органи класове, категории на честотата и по намаляващ ред на медицинска сериозност в рамките на всяка категория честоти.

Честотата се определя 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 $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза*, апластична анемия*, Панцитопения*, неутропения*	Тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция		
Нарушения на ендокринната система				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Повишени нива на пролактин в кръвта*	
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит	Хипонатриемия			
Психични нарушения	Безсъние	Състояние на объркваност*, деперсонализация*, патологични сънища, нервност, намалено либидо	Мания, хипомания, халюцинации, дереализация, патологичен оргазъм, бруксизъм*, апатия	Делир		Суицидна идеация и поведение ^a *, агресия ^b



Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболіе*, замаяност, седация	Акатизия*, тремор, парестезия, хипертония, дисгеузия	Синкоп, миоклонус, нарушено равновесие*, дискинезия*	Невролептичен малигнен синдром (НМС)*, серотонинов синдром*, конвулсии, дистония*	Тардивна дискинезия*	
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, нарушена акомодация, включително замъглено зрение, миадриаза		Закритоъгълна глаукома		
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус*				Вертиго
Сърдечни нарушения		Тахикардия, палпитации*		Torsades de Pointes*, камерна тахикардия*, камерно мъждене, удължен QT интервал на електрокардиограма		Стрес кардиомиопатия (такоцубо кардиомиопатия)*
Съдови нарушения		Хипертония, топли вълни)	Ортостатична хипотония, хипертония*			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея*, прозяване		Интерстициална белодробна болест*, белодробна еозинофилия*		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, сухота в устата, запек	Диария*, повръщане	Стомашно-чревно кървене*	Панкреатит*		



Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения			Отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове*	Хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза* (включително нощни изпотявания)*	Обрив, пруритус*	Уртикария*, алоpecia*, екхимоза, ангиоедем*, реакции на свръхчувствителност към светлина	Синдром на Стивънс-Джонсън*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Хипертония		Рабдомиолиза*		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Често уриниране, задържане на урина, полакиурия*	Уринарна инконтиненция			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия*, метрорагия*, еректилна дисфункция ⁶ , нарушена еякулация ⁶				следродилен кръвоизлив ⁷
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, астения, втрисане*			Кървене от лигавиците*	



Телесна система	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания		Повишение на теллото, понижението на теллото, повишението на стойностите на холестерол в кръвта			Удължено време на кървене*	

*НЛР, идентифицирани след пускане на пазара

^aСъобщава се за случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечението с венлафаксин или в началния период, следващ прекъсването на терапията (вж. т. 4.4).

^bВижте т. 4.4

^cПри общи клинични изпитвания, честотата на главоболието при венлафаксин и при плацебо са подобни.

^dТова събитие е съобщено за терапевтичния клас на SSRIs/SNRIs (вж. точки 4.4, 4.6).

Преустановяване на лечението

Преустановяването на лечението с венлафаксин (особено, когато е рязко) често води до симптоми на отнемане.

Замаяност, сетивни смущения (включително парестезия), смущения на съня (включително безсъние и неспокойни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, вертиго, главоболие, грипен синдром, нарушено зрение и хипертония са най-често съобщаваните реакции. По принцип тези състояния са леки до средни и са самоограничаващи се; при някои пациенти обаче, те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Затова се препоръчва, когато лечението с венлафаксин вече не е необходимо, дозата постепенно да се намалява. Въпреки това, при някои пациенти се наблюдава повишена агресия и суицидни мисли, когато дозата се намали или по време на преустановяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

По принцип, профилът на нежеланите реакции на венлафаксин (при плацебо-контролирани клинични изпитвания) при деца и юноши (на възраст между 6 и 17 години) е подобен на този, установен при възрастните. Както и при възрастните се наблюдава намален апетит, понижаване на телесното тегло, повишено кръвно налягане и увеличен серумен холестерол (вж. т. 4.4).

При педиатричните клинични изпитвания се наблюдава нежеланата реакция „суицидна идеация“. Нарастват и съобщенията за враждебност, особено при голямо депресивно разстройство, самонараняване.

По-специално, следните нежелани реакции се наблюдават при педиатрични пациенти: коремна болка, възбуда, диспепсия, екхимози, епистаксис и миалгия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.ada.bg

4.9 Предозиране



Постмаркетинговите проучвания показват, че предозирането на венлафаксин се наблюдава предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с фатален изход. Най-често съобщаваните симптоми при предозирание включват: тахикардия, промени в нивото на съзнание (вариращи от сънливост до кома), мидриаза, конвулсии и повръщане. Други съобщавани симптоми включват електрокардиографски изменения (напр. удължен QT интервал, бедрен блок, удължен QRS [вж. точка 5.1]), камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, хипогликемия, световъртеж и смърт. Симптоми на тежко отравяне могат да се появят при възрастни след прием на приблизително 3 грама венлафаксин.

В публикувани ретроспективни проучвания се съобщава, че предозирание на венлафаксин може да се свърже с повишен риск от фатален изход в сравнение с наблюдавания при SSRI антидепресанти, който обаче е по-нисък в сравнение с риска при трицикличните антидепресанти. Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат по-голяма обремененост от риск за самоубийство в сравнение с пациентите, лекувани със SSRI. Степента, до която установяването на повишен риск от фатален изход може да бъде приписана на токсичността на венлафаксин в прекомерна доза, по отношение на някои характеристики на лекуваните с венлафаксин пациенти, не е ясна.

Препоръчвано лечение

Тежкото отравяне може да изисква комплексно спешно лечение и наблюдение. Следователно, в случай на съмнение за предозирание, включващо венлафаксин, се препоръчва незабавно да се свържете със специалист или клиника по токсикология.

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки; сърдечният ритъм трябва да бъде следен, а жизнените показатели да бъдат наблюдавани. Ако съществува риск от аспирация, не се препоръчва да се предизвиква повръщане. Може да е необходима стомашна промивка, ако се извършва скоро след поемането или при симптоматични пациенти. Включването на активен въглен също може да ограничи абсорбирането на активното вещество. Малко вероятно принудителната диуреза, диализа, хемоперфузия и обменна трансфузия да бъдат от полза. Не е известен специфичен антидот на венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, антидепресанти, други антидепресанти,
АТС код: N06A X16

Механизъм на действие

Смята се, че механизмът на антидепресивното действие на венлафаксин при хората е свързан с потенцирането на невротрансмитерната дейност на централната нервна система.

Предклиничните проучвания показват, че венлафаксин и неговият основен метаболит О-дезметилвенлафаксин (ODV) са инхибитори на обратния захват на серотонина и норадреналина и слаби инхибитори на обратния захват на допамина. Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин намаляват β -адренергичната реакция при животни, както след еднократна доза, така и след хронично приложение. Венлафаксин и неговият основен метаболит имат сходно действие по отношение на обратния невротрансмитерен захват и свързването с рецепторите.

Венлафаксин фактически няма афинитет при плъхове към мозъчни мускаринови, хистаминови (H1) или α 1-адренергични рецептори *in vitro*. Фармакологичната активност по отношение на тези рецептори може да бъде свързана с различни странични ефекти наблюдавани при други антидепресанти, като антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови. Венлафаксин няма моноамино-оксидазна (MAO) инхибиторна активност.

Според данни от *in vitro* проучвания, венлафаксин е практически лишен от афинитет към опиатни или бензодиазепинови рецептори.

Клинична ефикасност и безопасност



Големи депресивни епизоди

Ефикасността на венлафаксин с незабавно освобождаване при лечението на големи депресивни епизоди е демонстрирана от пет двойни-слепи, плацебо-контролирани, краткосрочни изпитвания с продължителност от 4 до 6 седмици, за дози до 375 mg/ден. Ефикасността на венлафаксин с удължено освобождаване при лечението на големи депресивни епизоди е установена при две плацебо-контролирани, краткосрочни изследвания с продължителност 8 и 12 седмици, които включват дози, вариращи от 75 до 225 mg/ден.

В едно по-дългосрочно изследване, възрастни амбулаторни пациенти, които са се повлияли през 8-седмично отворено изпитване на венлафаксин с удължено освобождаване (75, 150 или 225 mg), са рандомизирани с цел продължаване на приема на същата доза венлафаксин с удължено освобождаване или плацебо, за период до 26 седмици, през който се следи за рецидив.

Във второ, по-дългосрочно изследване, ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивиращи депресивни епизоди през 12-месечен период е установена при плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при възрастни амбулаторни пациенти с рецидивиращи големи депресивни епизоди, които са се повлияли от лечението с венлафаксин (100 до 200 mg/ден, приемани два пъти дневно) при последния депресивен епизод.

Генерализирано тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин - капсули с удължено освобождаване при лечението на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) е установена на базата на две 8-седмични, плацебо-контролирани изпитвания с фиксирана доза (75 до 225 mg/ден), едно 6-месечно, плацебо-контролирано изследване с фиксирана доза (75 до 225 mg/ден), и едно 6-месечно, плацебо-контролирано изследване с нефиксирана доза (37,5, 75 и 150 mg/ден) при възрастни амбулаторни пациенти.

Въпреки че има данни за по-добър ефект в сравнение с плацебо при дневна доза от 37,5 mg, тя не е толкова ефикасна, колкото по-високите дози.

Социална фобия

Ефикасността на венлафаксин - капсули с удължено освобождаване при лечението на социална фобия се установява на базата на четири двойно-слепи, включващо паралелни групи, 12-седмични, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания с нефиксирани дози и едно, двойно-сляпо, включващо паралелни групи, 6-месечно, плацебо-контролирано изследване при възрастни амбулаторни пациенти. Пациентите са приемали дневни дози вариращи от 75 до 225 mg.

Няма данни за по-висока ефикасност при групата, приемаща дози от 150 до 225 mg на ден в сравнение с групата, приемаща дози от 75 mg на ден при 6-месечното проучване.

Паническо разстройство

Ефикасността на венлафаксин - капсули с удължено освобождаване при лечението на паническо разстройство се установява на базата на две двойно-слепи, 12-седмични, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания, в които са включени възрастни амбулаторни пациенти, страдащи от паническо разстройство или агорафобия. Първоначалната доза при проучванията за паническо разстройство е 37,5 mg/ден за 7 дни. След това пациентите са получавали фиксирани дози от 75 или 150 mg дневно при едното проучване и 75 или 225 mg дневно в другото проучване.

Ефикасността е установена и при едно дългосрочно двойно-сляпо, плацебо-контролирано, включващо паралелни групи изследване на дългосрочната безопасност, ефективност и превенция спрямо рецидив при възрастни амбулаторни пациенти, които са се повлияли от лечение, неконтролирано с плацебо. Пациентите продължават приема на същата доза венлафаксин - капсули с удължено освобождаване, която са приемали и в края на фазата на лечението без плацебо контрол (75, 150 или 225 mg).

Електрофизиология на сърцето

В едно специално голямо проучване за QTc при здрави индивиди венлафаксин не причинява клинично значима степен на удължаване на QT интервала при приложение на надпредаваща доза от 450 mg дневно (дадена като 225 mg два пъти дневно).



В постмаркетингови проучвания са били докладвани случаи на удължаване на QTc/TdP и камерна аритмия особено при предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc/TdP (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетични свойства

Венлафаксин се метаболизира в голяма степен, предимно до активния метаболит, O-дезметилвенлафаксин (ODV). Средните $\pm$ SD плазмени полуживоти на венлафаксин и ODV са съответно 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа. Концентрациите на венлафаксин и ODV в стабилно състояние се достигат в рамките на 3 дни от започване на терапия с многократен перорален прием. Венлафаксин и ODV показват линейна кинетика в рамките на дози, вариращи от 75 mg до 450 mg дневно.

Абсорбция

Най-малко 92% от еднократната доза венлафаксин приета през устата се абсорбира. Абсолютната бионаличност на венлафаксин е от 40% до 45% поради пресистемния метаболизъм. След приложение на Велаксин с незабавно освобождаване, върхови плазмени концентрации на венлафаксин и неговия активен метаболит ODV се постигат в рамките на приблизително 2 и съответно 3 часа. След приложение на Велаксин с удължено освобождаване, върхови плазмени концентрации на венлафаксин и неговия активен метаболит ODV се постигат в рамките на приблизително 5,5 и съответно 9 часа. При прилагане на равни дози венлафаксин под формата на таблетка с незабавно освобождаване или на капсула с удължено освобождаване, капсулата с удължено освобождаване осигурява по-бавен темп, но същата степен на абсорбция като при тази на таблетката с незабавно освобождаване. Храната не оказва влияние върху бионаличността на венлафаксин и ODV.

Разпределение

Венлафаксин и ODV, в терапевтични концентрации, са минимално свързани с човешките плазмени протеини (27% и респективно, 30%). Обемът на разпределение за венлафаксин в стабилно състояние е $4,4 \pm 1,6$ L/kg след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Венлафаксин се метаболизира в голяма степен в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* изследвания показват че венлафаксин подлежи на биотрансформация до неговия основен активен метаболит, ODV - процес, катализиран от CYP2D6. *In vitro* и *in vivo* изследвания показват, че венлафаксин се метаболизира до второстепенен, по-слабо активен метаболит N-дезметилвенлафаксин - процес, катализиран от 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 екскретират предимно чрез бъбреците.

Около 87% от дозата венлафаксин се установява в урината след 48 часа като непроменен венлафаксин (5%), несвързан ODV (29%), свързан ODV (26%) или други второстепенни метаболити (27%).

Средните $\pm$ SD плазмени клирънси в стабилно състояние на венлафаксин и ODV са $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg и респективно, $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Специални популации

Възраст и пол

Възрастта и пола на субекта не влияят значително на фармакокинетиката на венлафаксин и ODV.

CYP2D6 бързи/бавни метаболизатори

Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 бавни метаболизатори, отколкото при бързи метаболизатори. Тъй като общата експозиция (AUC) на венлафаксин и ODV е сходна при бързите и бавни метаболизатори, не е необходимо да се установяват различни режими на прием на дозите за тези две групи.



Чернодробно увреждане

При индивиди клас А (леко чернодробно увреждане) и клас В (средно чернодробно увреждане) по Child-Pugh, полуживотите на венлафаксин и ODV се удължават в сравнение със здрави индивиди. Общият перорален клирънс и на венлафаксин, и на ODV е понижен. Отчетена е голяма степен на вариране между различните индивиди. Съществуват ограничени данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания (вж. т. 4.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти на диализа елиминационният полуживот на венлафаксин е удължен с около 180%, а клирънсът се понижава с около 57% в сравнение със здрави индивиди, докато елиминационният полуживот на ODV се удължава с около 142%, а клирънсът се понижава с около 56%. Необходимо е да се коригират дозите на пациенти с тежки бъбречни увреждания и при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа (вж. т. 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията на венлафаксин при плъхове и мишки не свидетелстват за канцерогенеза. Венлафаксин не се проявява като мутагенен в широк спектър от *in vitro* и *in vivo* изпитвания.

При изследванията върху животни във връзка с репродуктивната токсичност е установено, че при плъховете се наблюдава намалено тегло на новороденото, повишаване на броя мъртво родени плъхове и повишаване на смъртността сред новородените през първите 5 дни на лактацията. Причината за подобна смъртност е неизвестна. Тези реакции се наблюдават при 30 mg/kg/ден, което превишава 4 пъти дневната доза, приемана от хора - 375 mg венлафаксин (на база mg/kg). Дозата, която не предизвиква реакции при тези проучвания, е 1,3 пъти над дозата, прилагана при хора. Потенциалният риск при хората не е известен.

Намалена репродуктивна способност е наблюдавана при проучване, в рамките на което мъжки и женски плъхове са третирани с ODV. При това лечение дозата е превишавала приблизително 1 до 2 пъти дозата на венлафаксин от 375 mg/ден, прилагана при хора. Значението на подобно откритие за хората не е ясно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Велаксин 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
целулоза, микрокристална

натриев хлорид

етилцелулоза

талк микронизиран

диметикон

калиев хлорид

коповидон

силициев диоксид колоиден безводен

ксантанова гума

жълт железен оксид (E172)

Капсулна обвивка: CONI-SNAP-3 твърда желатинова капсула

Желатин, жълт железен оксид (E172), индигокармин (E172), еритрозин (E127), титанов диоксид (E171).

Велаксин 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

целулоза микрокристална

натриев хлорид

етилцелулоза

талк



диметикон
калиев хлорид
коповидон
силициев диоксид колоиден безводен
ксантанова гума
жълт железен оксид (E172).
Капсулна обвивка: CONI-SNAP-2 твърда желатинова капсула
Желатин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171).

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

целулоза микрокристална
натриев хлорид
етилцелулоза
талк, микронизиран
диметикон
калиев хлорид
коповидон
силициев диоксид колоиден безводен
ксантанова гума
жълт железен оксид (E172).
Капсулна обвивка: CONI-SNAP-0EL твърда желатинова капсула
Желатин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Велаксин 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

28, 30 или 56 капсули в блистер от PVC/PVdC//алуминиево фолио и външна картонена кутия.

Велаксин 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

28, 30 или 56 капсули в блистер от PVC/PVdC//алуминиево фолио и външна картонена кутия.

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

28, 30 или 56 капсули в блистер от PVC/PVdC//алуминиево фолио и външна картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC



1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Велаксин 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване: Рег. №: 20070054
Велаксин 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване: Рег. №: 20070055
Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване: Рег. №: 20070056

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 13.07.2007 г.
Дата на последно подновяване: 29.05.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2024 г.

