

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алфаксин 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Alfaxin 75 mg prolonged release capsules, hard

Алфаксин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Alfaxin 150 mg prolonged release capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 2011/73/79

Разрешение № 11-12728-2, 16.03.2011

Одобрение №/.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа активно вещество венлафаксин хидрохлорид (venlafaxine hydrochloride), еквивалентно на 75 mg и 150 mg венлафаксин (venlafaxine).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с удължено освобождаване, твърда.

Алфаксин 75 mg: бледо розова, непрозрачна твърда желатинова капсула (размер 0), съдържаща две кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с напечатан VEN в горната част на таблетката и 75 отдолу.

Алфаксин 150 mg: червена, непрозрачна твърда желатинова капсула (размер 00), съдържаща три кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с напечатан VEN в горната част на таблетката и 150 отдолу.

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

Препоръчаната начална дозировка на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, приемана един път дневно. Пациентите, които не се повлияват от началната доза от 75 mg/ден, може да се нуждаят от повишаване на дозата до максимална доза от 375 mg/ден. Повишенията на дозировката могат да се извършват 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 риска от дозо-зависими нежелани реакции повишаванията 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 по-продължително. Лечението трябва да оценява редовно при всеки отделен случай. 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.

Антидепресивните лекарствени продукти трябва да се приемат поне шест месеца след ремисия.

Социално тревожно разстройство

Препоръчваната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, приемана един път дневно. Няма никакви доказателства, че по-високите дози могат да доведат до допълнителна полза.

Въпреки това при отделни пациенти, които не се повлияват от началните 75 mg/ден, може да се има предвид повишаване на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишенията на дозата могат да се правят на интервали от 2 седмици или повече.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции повишенията на дозата трябва да се правят само 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 по-дълго. Лечението трябва да се преценява редовно при всеки отделен случай.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Никакви специални корекции на дозата на венлафаксин не се считат за необходими въз основа само на възрастта на пациента. Въпреки това обаче трябва да се подхожда предпазливо при лечението на хора в старческа възраст (напр. поради възможността от бъбречно увреждане, потенциалът за промени в чувствителността и афинитета към невротрансмитери, които настъпват със стареенето). Винаги трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се мониторират внимателно, когато е необходимо повишаване на дозата.

Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

Венлафаксин не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Контролираните клинични проучвания при деца и юноши с голямо депресивно разстройство не показват никаква ефикасност и не подкрепят употребата на венлафаксин при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

При пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане по правило трябва да се има предвид 50% намаление на дозата. Въпреки това поради вариационността в клирънса между отделните индивиди, желателно е индивидуално определяне на дозировката.

Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се предпазливост и трябва да се има предвид намаляване на дозата с повече от 50%. При лечението

на пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се прецени потенциалната полза спрямо риска.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Въпреки че не е необходима промяна в дозировката при пациенти със степен на гломерулна филтрация (СГФ) между 30-70 ml/min, препоръчва се повишено внимание. За пациентите, при които се налага хемодиализа и при пациентите с тежко бъбречно увреждане (СГФ < 30 ml/min), дозата трябва да се понижи с 50%. Поради индивидуалната вариабилност в клирънса при тези пациенти може да е желателно да се индивидуализира дозировката.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на венлафаксин

Трябва да се избягва внезапното спиране на лечението. Когато се спира лечението с венлафаксин, дозата трябва да се намалява постепенно за период от една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако възникнат симптоми на непоносимост след намаляване на дозата или при спиране на лечението, тогава да се има предвид възобновяване на предписаната преди това доза. След това лекарят може да продължи да понижава дозата, но по-степенно.

За перорално приложение.

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 делят, мачкат, дъвчат или разтварят.

Пациентите, лекувани с венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване, могат да преминат на венлафаксин капсули с удължено освобождаване на най-близката еквивалентна дневна дозировка. Например венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване 37,5 mg два пъти дневно могат да се заменят с 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.

Едновременно лечение с необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАОИ) е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като възбуденост, тремор и хипертермия. Венлафаксин не трябва да се започва поне 14 дни след спиране на лечението с необратим МАОИ.

Венлафаксин трябва да се спре поне 7 дни преди започване на 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 за суицидни мисли, самонараняване и суицидни опити (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва внимателно да се мониторират до настъпването на такова подобрение. Обичайният клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

Други психиатрични състояния, за които се предписва венлафаксин, могат също да са свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това тези състояния могат да съпътстват голямото депресивно разстройство. Същите предпазни мерки, които се прилагат при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, следователно трябва да се спазват, когато се лекуват пациенти с други психиатрични разстройства.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или показващите значителна степен на суицидна идеация преди започване на лечението е известно, че са с по-голям риск за суицидни мисли или суицидни опити и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението. Метаанализът на плацебо контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства от внимателно проследяване на пациентите и особено на тези с висок риск специално в ранните етапи на лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и лицата, които полагат грижи за пациентите) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от мониториране за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и незабавно да потърсят медицински съвет, ако са налични тези 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 наблюдават по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въз основа на клиничните нужди, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се мониторира внимателно за появата на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването, познавателно 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 средства, като например МАО-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. възбуденост, 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).

Тесноъгълна глаукома

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

Кръвно налягане

Често се съобщават дозо-зависими повишения на кръвното налягане с венлафаксин. В някои случаи при постмаркетинговия опит се съобщава за много силно повишено кръвно налягане.

налагащо незабавно лечение. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно скринирани за високо кръвно 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 влоши от повишеното кръвно налягане, напр. тези с нарушена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Може да настъпи ускоряване на сърдечната честота, особено при по-високи дози. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, чиито основни заболявания могат да се влошават от ускорената сърдечна честота.

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

Венлафаксин не е оценяван при пациенти с анамнеза за пресен миокарден инфаркт или нестабилно сърдечно заболяване. Затова той трябва да се използва предпазливо при тези пациенти.

При постмаркетинговия опит се съобщава за фатални сърдечни аритмии с използването на венлафаксин, особено при предозиране. Балансът на риска и ползата трябва да се има предвид преди венлафаксин да се предпише на пациенти с висок риск от тежка сърдечна аритмия.

Гърчове

При терапия с венлафаксин могат да настъпят гърчове. Както при всички антидепресанти, така и венлафаксин, трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове и засегнатите пациенти трябва да се мониторират внимателно. Лечението трябва да се спре при всеки пациент, който развие гърчове.

Хипонатремия

При лечение с венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатремия и/или синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ). Това се съобщава най-често при хиповолемични или дехидратирани пациенти. Пациентите в старческа възраст, пациентите, приемащи диуретици, и пациентите, които са хиповолемични поради други причини, могат да са с по-голям риск за това събитие.

Патологично кървене

Лекарствените продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да доведат до понижаване на функцията на тромбоцитите. Рискът от кожно или лигавично кървене, включително хеморагии от стомашно-чревния тракт, може да е повишен при пациенти, приемащи венлафаксин. Както при 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 три месеца при плацебо контролирани клинични проучвания. При продължително лечение трябва да се има предвид определянето на нивата на серумния холестерол.

Съвместно приложение с лекарства за понижаване на телесното тегло

Не са установени безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация с лекарства за понижаване на теглото, включително фентермин. Не се препоръчва съвместното приложение на венлафаксин и лекарства 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 предпазливо при пациентите с анамнеза или фамилна анамнеза за биполарно 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 пациентите с анамнеза за агресия.

Спиране на лечението

Чести са симптомите на отнемане, когато се спира лечението, особено ако спирането е 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 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, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и неспокойни сънища), възбуденост 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 спирането 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 отзвучават 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 намалява постепенно при спиране на лечението за период от няколко седмици или месеца според нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на венлафаксин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощавашо 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 устата.

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 не се препоръчва комбинацията от венлафаксин с обратим и селективен МАОИ като моклобемид. След лечение с обратим инхибитор на МАО може да се приложи по-късно от 14 дни период на отнемане, преди да се започне лечение с венлафаксин. Препоръчва се венлафаксин да се спре най-малко 7 дни преди да започне 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 прилага на пациентите, 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 започнат 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 невротичен малигнен синдром, гърчове и смърт.

Серотонинов синдром

Както и при другите серотонинергични средства, така и при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, особено при едновременно използване на други лекарства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRIs средства, SNRIs 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).

Ако едновременното лечение на венлафаксин с SSRI средство, SNRI средство или серотонинов рецепторен агонист (триптан) е клинично оправдано, се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено по време на започване на лечението или при повишаване на дозите. Не се препоръчва едновременната 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 двигателни умения,

причинено от етанола. Въпреки това обаче, както и при всички ЦНС-активни вещества, пациентите трябва да се съветват да избягват консумацията на алкохол.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Фармакокинетично проучване с кетоконазол при CYP2D6 екстензивни (ЕМ) и лоши метаболизатори (ЛМ) показва, че приложението на кетоконазол води до по-голяма AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно при лицата CYP2D6 ЛМ и ЕМ) и за О-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно при лицата CYP2D6 ЛМ и ЕМ).

Едновременната употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да повиши нивата на венлафаксин и О-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 едновременна употреба на венлафаксин с литий може да настъпи серотонинов синдром (вж. "Серотонинов синдром").

Диазепам

Венлафаксин няма никакви ефекти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит дезметилдiazепам. Диазепам изглежда не повлиява фармакокинетиката нито на венлафаксин, нито на О-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. Има дозозависимо повишение на AUC за 2-ОН-дезипрамин с 2,5 до 4,5 пъти, когато се прилагат 75 mg до 150 mg венлафаксин дневно. Имипрамин не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съвместното 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 на 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 О-дезметилвенлафаксин. Трябва да се подхожда предпазливо при едновременното приложение на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

Едно фармакокинетично проучване с индинавир показва 28% понижение на AUC и 36% понижение на C_{max} за индинавир. Индинавир не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и О-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 очакваните ползи превишават възможния риск.

Както и при други инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI/SNRI), могат да се появят симптоми на отнемане при новородените, ако венлафаксин е използван до или непосредствено преди раждането. Някои новородени, изложени на венлафаксин късно през третия триместър, развиват усложнения, налагащи хранене през сонда, командно дишане или продължителна хоспитализация. Тези усложнения могат да се получат веднага след раждането.

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 проблеми със съня. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на експозиция. В повечето случаи тези усложнения се наблюдават непосредствено или в рамките на 24 часа след раждане.

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит О-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 венлафаксин, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с венлафаксин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши възприятието, мисленето и двигателните умения. 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 системо-органен клас и честота.

Честотите са дефинирани като: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA- база данни на системо - органи класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Екхимоза, кървене от стомашно-чревния тракт		Лигавично кървене, удължено време на кървене, тромбоцитопения, дискразии на кръвта (включително агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Нарушения на храненето		Повишен серумен холестерол, загуба на тегло	Повишаване на тегло		Патологични чернодробни функционални изследвания, хипонатремия, хепатит, синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (CHCAH), повишен пролактин
Нарушения на нервната система	Сухота в (10,0%), главоболие (30,3%)*	Патологични сънища, понижено либидо, замаяност, повишен мускулен тонус (хипертония), безсъние, нервност, парестезия, седиране, тремор, обърканост, деперсонализация	Апатия, миоклонус, възбуденост, нарушени координация и равновесие	Акатизия/ психоморно неспокойствие конвулсии, маниакална реакция	Невролептичен (НМС), серотонинергичен синдром, делир, естрапирамидни реакции (включително дистония и дискинезия), тардивна дискинезия, суицидна идеация и поведение **
Специализирани сетивни органи		нарушена акомодация, мидриаза, зрителни	Променени вкусови усещания, тинитус		Закритоъгълна глаукома

		нарушения			
Сърдечни нарушения		Хипертония, вазодилатация (главно горещи вълни /зачервяване), палпитации	Постурална хипотония, синкоп, тахикардия		Хипотония, удължаване на QT интервала, камерно мъждене, камерна тахикардия (включително Torsade de pointes)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Прозяване			Белодробна еозинофилия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (20,0%)	Намален апетит (анорексия), запек, повръщане	Бруксизъм, диария		Панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Потене (включително нощни изпотявания) [12,2%]		Обрив, алопеция		Мултиформен еритем, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивън Джонсън сърбеж, уртикария
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците пикочните пътища		Патологична еякулация /оргазъм (мъже), аноргазмия, еректилна дисфункция (импотентност), уриниране (предимно нарушено пропускане на урина), менструални нарушения, свързани с обилни кръвоизливи или нередовни кръвоизливи (напр.	Патологичен оргазъм (жени), ретенция на урина		

		менорагия, метрорагия), полакиурия			
Общи нарушения		Астения (умора),	Реакции на фото- чувствителност		Анафилаксия

* В сборни клинични проучвания честотата на главоболието е 30,3% при венлафаксин спрямо 31,3% при 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 неспокойни сънища), възбудимост или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие и грипоподобен синдром. Обикновено тези симптоми са леки до умерени и са самоограничаващи се, но при някои пациенти те могат да са тежки и/или по-продължителни. Затова се препоръчва, когато лечението с венлафаксин не е необходимо повече, да започне постепенно спиране чрез намаляване 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) е сходен с наблюдавания 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 самонараняване.

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

4.9 Предозиране

При постмаркетинговия опит предозирането с венлафаксин се съобщава предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти. Най-често съобщаваните симптоми 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 съобщават, че предозирането на венлафаксин може да е свързано с повишен риск от фатален изход в сравнение с наблюдаваното при SSRI антидепресантни продукти, но по-нисък от този за трицикличните антидепресанти.

Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат по-големи суицидни рискови фактори, 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 бъде в най-малкото количество от лекарствения продукт, което да осигури доброто лечение на пациента, за да се намали рискът от

предозиране.

Препоръчвано лечение

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки, като трябва да се проследяват сърдечния ритъм и жизнените показатели на пациентите. 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 абсорбцията 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 ВОЙСТВА

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 потенцирането на невротрансмитерна активност в централната нервна система.

Предклиничните проучвания показват, че венлафаксин и главният му метаболит О-дезметилвенлафаксин (ОДВ) са инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина. Венлафаксин също инхибира слабо допаминово захващане. Венлафаксин и неговият активен метаболит понижават β -адренергичните отговори както при остро (еднократна 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, H1-хистаминергичните или α 1-адренергичните рецептори в мозъка 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 афинитет към опиатни и бензодиазепинови рецептори.

Големи депресивни епизоди

Ефикасността на венлафаксин с незабавно освобождаване като 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 в две плацебо контролирани, краткосрочни проучвания с продължителност от 8 и 12 седмици, които включват дози от 75 до 225 mg/ден.

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

При едно второ по-дългосрочно проучване ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивирани 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 два пъти дневно) на последния епизод на депресия.

Социално тревожно разстройство

Ефикасността на Венлафаксин капсули с удължено освобождаване при лечение на 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-месечното проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Венлафаксин се метаболизира в голяма степен основно до активния метаболит О-дезметилвенлафаксин (ОДВ). Средният $\pm$ SD 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.

Абсорбция

Най-малко 92% от венлафаксин се абсорбират след единична перорална доза 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 съответно за 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 абсорбция, но същата степен на абсорбция 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 човешките плазмени белтъци (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 претърпява значително метаболизиране в черния дроб. Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че венлафаксин претърпява биотрансформация до неговия главен активен метаболит ОДВ от CYP2D6. Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че венлафаксин се метаболизира до второстепенен по-малко активен метаболит N-дезметилвенлафаксин от CYP3A4. Проучванията *in vitro* и *in vivo* 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 $\pm$ SD плазмен клирънс в равновесно състояние за венлафаксин и ОДВ е съответно $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg и $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Специални групи

Възраст и пол

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

CYP2D6 екстензивни/лоши метаболизатори

Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 лоши метаболизатори, отколкото при екстензивните метаболизатори. Тъй като общата експозиция (AUC) на венлафаксин и ОДВ е сходна при лоши и екстензивни метаболизатори, 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. Наблюдава се значителна вариабилност между отделните индивиди. Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти на диализа, елиминационният полуживот на венлафаксин е удължен с около 180% и клирънсът е понижен с около 57% в сравнение с нормални лица, докато елиминационният полуживот на ОДВ е удължен с около 142% и клирънсът е 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 канцерогенност. Венлафаксин не е мутагенен при широка гама *in vitro* и *in vivo* изследвания.

Проучванията при животни на репродуктивна токсичност показват при плъхове понижено тегло на новородените, повишаване 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 30 mg/kg/ден, което е 4 пъти повече от дневната доза при хора от 375 mg Венлафаксин (на основа mg/kg). Дозата без ефект при тези находки е 1,3 пъти по-висока в сравнение с човешката доза. Потенциалният риск при хора не е известен.

Наблюдава се понижен фертилитет при едно проучване, при което мъжки 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

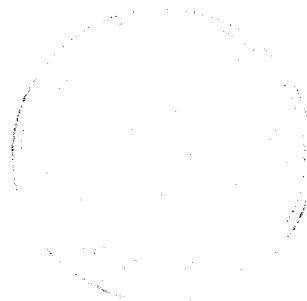
6.1 Списък на помощните вещества

75 mg твърди капсули с удължено освобождаване.

Сърцевина:

Хипромелоза

Амониев метакрилат, съполимер (тип Б)



Натриев ларилсулфат
Магнезиев стеарат

Покритие:

Основен бутилметакрилатен съполимер 12,5%

Покритие на капсулата:

Желатин
Титанов диоксид (Е 171)
Червен железен оксид (Е 172)

Масило:

Шеллак
Черен железен оксид (Е172)
Пропилен гликол (Е 1520)

150 mg твърди капсули с удължено освобождаване.

Сърцевина:

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

Покритие:

Основен бутилметакрилатен съполимер 12,5%

Покритие на капсулата:

Желатин
Титанов диоксид (Е 171)
Еритрозин (Е 127)
Индиготин I (Е 132)

Масило:

Шеллак
Черен железен оксид (Е172)
Пропилен гликол (Е 1520)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

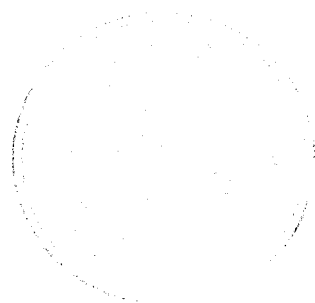
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката



PVC/PE/PVDC/Al блистер.

Една опаковка съдържа 3 блистера по 10 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алапис България ЕООД

ул. "Околовръстен път" № 265

Хипермакет Технополис, бл. Д и Е, ет. 3

София 1715, България

Тел: + 359 2 401 50 54

Факс: + 359 2 401 50 50

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2011 г.

