

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алвента 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Алвента 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Алвента 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Alventa 37,5 mg prolonged-release hard capsules

Alventa 75 mg prolonged-release hard capsules

Alventa 150 mg prolonged-release hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080057/58/59
Разрешение №	62989-91 / 12-07-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Алвента 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 37,5 mg венлафаксин (*venlafaxine*) като 42,43 mg венлафаксин хидрохлорид (*42.43 mg venlafaxine hydrochloride*).

Алвента 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 75 mg венлафаксин (*venlafaxine*) като 84,85 mg венлафаксин хидрохлорид (*84.85 mg venlafaxine hydrochloride*).

Алвента 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 150 mg венлафаксин (*venlafaxine*) като 169,70 mg венлафаксин хидрохлорид (*169.70 mg venlafaxine hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие:

	37,5 mg капсули	75 mg капсули	150 mg капсули
захароза	32,5 mg	65 mg	130 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с удължено освобождаване, твърда.

Алвента 37,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Непрозрачни капсули с удължено освобождаване, твърди, желатинови (тяло: бяло, капаче: кафяво-розово), съдържащи бели до светлокремави пелети.

Алвента 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Непрозрачни, светло розови, капсули с удължено освобождаване, твърди, желатинови, съдържащи бели до светлокремави пелети.

Алвента 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Непрозрачни, кафяво-оранжеви, капсули с удължено освобождаване, твърди, желатинови, съдържащи бели до светлокремави пелети

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.

За превенция на рецидив на големи депресивни епизоди.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.



Лечение на социално тревожно разстройство (СТР).
Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Големи депресивни епизоди

Препоръчаната начална доза на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, даван веднъж дневно. Пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, може да имат полза от повишаване на дозата до максимална доза от 375 mg/ден. Повишаване на дозата може да се извършва на интервали от 2 седмици или повече. При клинична необходимост поради тежестта на симптомите повишаване на дозата може да се извършва и на по-чести интервали, но не по-кратки от 4 дни.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции повишаването на дозите трябва да се извършва единствено след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват за достатъчно дълъг период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преоценява редовно за всеки отделен случай. По-дългосрочното лечение може също да е подходящо за превенция на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи препоръчаната доза за превенция на рецидива на ГДЕ е същата като използваната по време на настоящия епизод.

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

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчаната начална доза на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, даван веднъж дневно. За пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, може да е от полза увеличаване на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишаването на дозата може да става през интервали от 2 или повече седмици.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, повишаването на дозата трябва да става само след клинична оценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да бъдат лекувани достатъчно дълъг период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преоценява редовно за всеки отделен случай.

Социално тревожно разстройство

Препоръчаната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, даван веднъж дневно. Няма никакви доказателства, че по-високите дози могат да доведат до допълнителна полза.

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

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, повишаването на дозата трябва да става само след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват достатъчно дълъг период от време, обикновено за няколко месеца



или повече. Лечението трябва да се преценява редовно за всеки отделен случай.

Паническо разстройство

Препоръчва се дозата от 37,5 mg/ден венлафаксин с удължено освобождаване да се използва за 7 дни. След това дозировката трябва да се повишава до 75 mg/ден. Пациентите, които не отговарят на дозата от 75 mg/ден, могат да имат полза от повишаване на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишаването на дозата може да става на интервали от 2 седмици или повече.

Поради риска от дозо-зависими нежелани реакции, повишаването на дозата трябва да става само след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват достатъчно дълъг период от време, обикновено за няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преценява редовно за всеки отделен случай.

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 възможна бъбречна недостатъчност и потенциалните промени в чувствителността и афинитета към невротрансмитери, настъпващи със стареенето). Винаги трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато се налага повишаване на дозата.

Педиатрична популация

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).

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

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане, по правило, трябва да се има предвид 50% понижение на дозата. Въпреки това обаче, поради вариабилността в клирънса между отделните индивиди, може да е желателно да се индивидуализира дозировката.

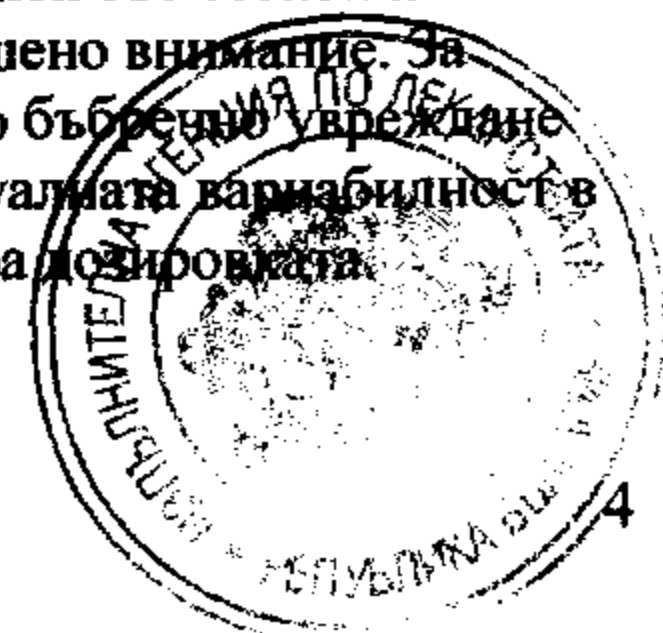
Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Препоръчва се предпазливост и трябва да се има предвид понижаване на дозата с повече от 50%. Трябва да се прецени потенциалната полза спрямо риска при лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Въпреки, че не е необходима никаква 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. Когато се спира лечението с венлафаксин, дозата трябва да се понижава постепенно за период от поне една до две седмици, за да се понижи рискът от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Въпреки това времеви интервал, необходим за понижаване на дозата, както и количеството, с което дозата се понижава, могат да зависят от големината на дозата, продължителността на лечението и от отделния пациент. При някои пациенти прекратяване на лечението може да се извърши по-постепенно за период от месеци или дори по-дълго. Ако възникнат непоносими симптоми след понижаване 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-постепенно.

Начин на приложение

Перорално приложение.

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

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, твърди 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, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо лечение с необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАОИ) е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като безпокойство, тремор и хипертермия. Приемането на венлафаксин не трябва да започва за поне 14 дни след спиране на лечението с необратим МАОИ.

Венлафаксин трябва да се спре за 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

Предозиране

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не употребяват алкохол, предвид неговото въздействие върху ЦНС и вероятността от клинично влошаване на психичното състояние, както и вероятността за нежелани взаимодействия с венлафаксин, включително ефекти на потискане на ЦНС (вж. точка 4.5). Съобщава се за предозиране с венлафаксин предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.9). В рецептите венлафаксин трябва се изписва в най-малкото количество, което е съпоставимо с правилното лечение на пациента, за да се намали рискът от предозиране (вж. точка 4.9).

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. В някои случаи подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да се проследяват внимателно до настъпването на такова подобрение.



Обичайният клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в раните етапи от възстановяването.

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

Един метаанализ на плацебо контролираните 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 оказващите грижи на пациентите) трябва да бъдат предупредени за нуждата от проследяване за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и трябва незабавно да потърсят медицински съвет, ако са налични тези симптоми.

Педиатрична популация

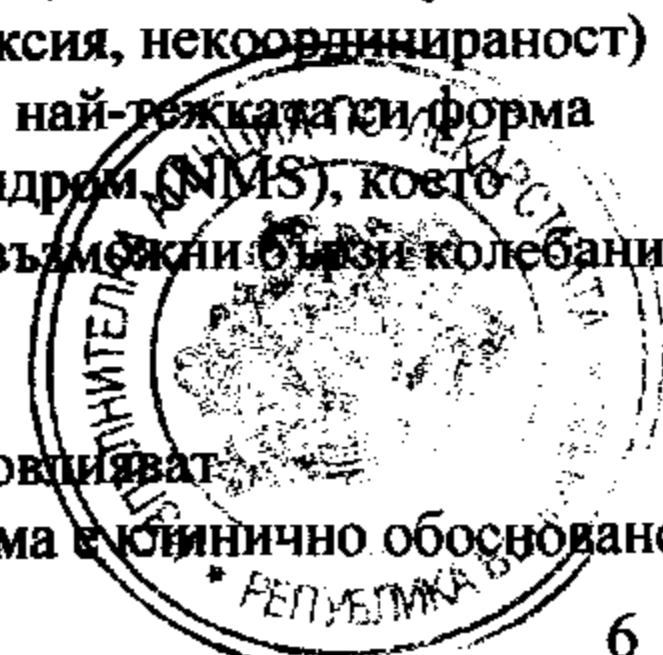
Алвента не трябва да се използва при лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидното поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв) са били наблюдавани по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, 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 проследява внимателно за появата на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Серотонинов синдром

Както и при други серотонинергични средства, при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, особено при съпътстваща употреба на други вещества, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], опиоиди [напр. бупренорфин, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентанол, петидин, метадон и пентазоцин]), с лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина, като например MAO-инхибитори (например метиленово синьо), със серотонинови прекурсори (като триптофанови добавки) или с антипсихотици или други допаминови антагонисти) (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), автономна нестабилност (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невро-мускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, неkoordinираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария). В най-тежката си форма серотонинив синдром може да наподобява неврноплетичен малигнен синдром (NMS), което включва хипертермия, мускулна гъбност, автономна нестабилност с възможни бързи колебания на жизнените показатели и промени в психичния статус.

При едновременна употреба на венлафаксин с други лекарства, които повлияват серотонинергичната и/или допаминергичната невротрансмитерна система е клинично обоснова



внимателно наблюдение на пациентите, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата.

Едновременната употреба на венлафаксин със серотонинови прекурсори (като триптофанови добавки) не се препоръчва.

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

Съобщава се често за дозо-зависими повишения на кръвното налягане при употребата на Лекарствените продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да доведат до понижаване на функцията на тромбоцитите. Случаи на кръвене, свързани с употребата на SSRI и SNRI варират от екхимози, хематоми, епитаксис и петехии до стомашно-чревни и живото-застрашаващи хеморагии. Рискът от хеморагии може да е повишен при пациентите, приемащи венлафаксин. Както при останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина, така и венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациенти с предразположение към кръвене, включително пациенти на антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация.

Сърдечна честота

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

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

Венлафаксин 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.

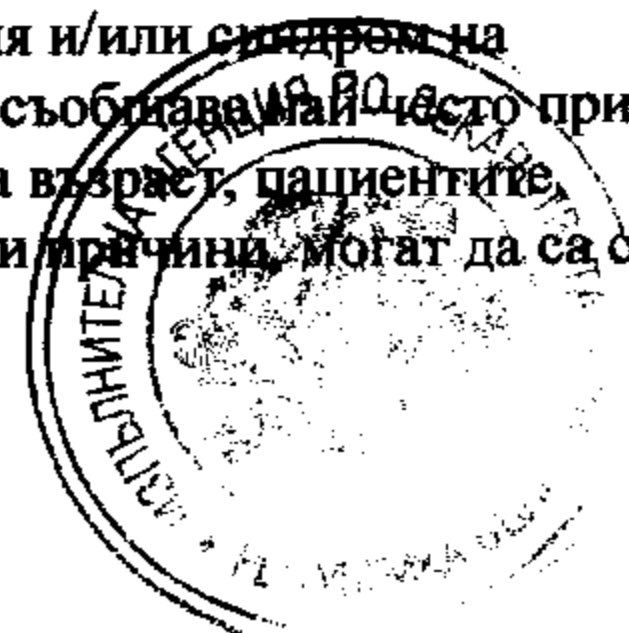
При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на удължаване на QT-интервала, Torsade de Pointes (TdP), камерна тахикардия и фатални сърдечни аритмии при използването на венлафаксин, особено при предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT-интервала или настъпване на TdP. Преди предписване на венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия или от удължаване на QT-интервала трябва да се вземе предвид балансът на рисковете и ползите.

Гърчове

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

Хипонатриемия

При лечение с венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатриемия 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 по 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 пациентите, 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. SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8).

Серумен холестерол

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

Съвместно приложение със средства за понижаване на телесното тегло

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

Мания/хипомания

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

Агресия

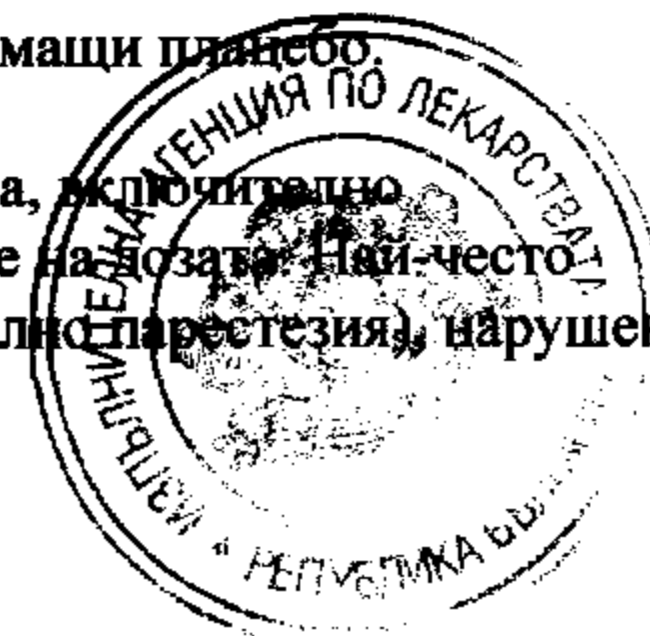
При малка част от пациентите, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи агресия. Това се съобщава при започване, промяна на дозата и спиране на лечението.

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

Спиране на лечението

Добре известни са ефектите от спиране на лечението с антидепресанти и понякога тези ефекти може да са продължителни и тежки. Самоубийство/суицидни мисли и агресия са наблюдавани при пациенти по време на промени на схема на приемане на венлафаксин, включително по време на спиране на лечението. Поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно при намаляване на дозата или при спиране на лечението (вижте по-горе в точка 4.4 – „Суицидни опити/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние“ и „Агресия“). 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, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения



на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, зрителни нарушения и хипертония. Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, като обаче при някои пациенти могат да бъдат тежки по интензитета. 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 отшумяват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Затова е препоръчително дозата на венлафаксин да се понижава постепенно при спиране на лечението за период от няколко седмици или месеца според нуждите на пациента (вж. точка 4.2). При някои пациенти може да са необходими месеци или по-дълъг период от време.

Акатизия/психомоторно неспокойство

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.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

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 съзъбието.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със ИОЗС или венлафаксин може да промени гликемичния контрол. Може да се наложи корекция на дозата на инсулин и/или перорални антидиабетни лекарства.

Лекарствени взаимодействия при лабораторни тестове

Фалшиво положителни имунологични скрининг тестове на урина за фенициклидин (PCP) и амфетамин са били докладвани при пациенти, приемащи венлафаксин. Това се дължи на липсата на специфичност на скрининговите тестове. Фалшиво положителни резултати от теста може да се очаква в продължение на няколко дни след спиране на терапията с венлафаксин. Потвърждаващи тестове, като например газова хроматография/мас-спектрометрия, разграничават венлафаксин от PCP и амфетамин.

Алвента съдържа захароза. Пациентите с вродени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозно-галактозна малабсорбция или захарозно-изомалтозна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAOI)

Необратими, неселективни MAOI

Венлафаксин не трябва да се използва в комбинация с необратими неселективни MAOI. Лечение



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

Обратим селективен инхибитор на МАО-А (моклобемид)

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

Обратими неселективни МАОИ (линезолид)

Антибиотикът линезолид е слаб, обратим и неселективен МАОИ и не трябва да се дава 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 невролептичен малигнен синдром, гърчове и смърт.

Серотонинов синдром

Както и при останалите серотонинергични средства, така и при лечението с венлафаксин може да настъпи потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром, особено при съпътстваща употреба на други средства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRI средства, SNRI средства, трициклични антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], опиоиди [напр. бупренорфин, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин]), с лекарствени продукти, които увреждат метаболизма на серотонина (като МАОИ, например метиленово синьо), или с прекурсори на серотонина (като триптофанови добавки), с антипсихотици или други допаминови антагонисти (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

ЦНС-активни вещества

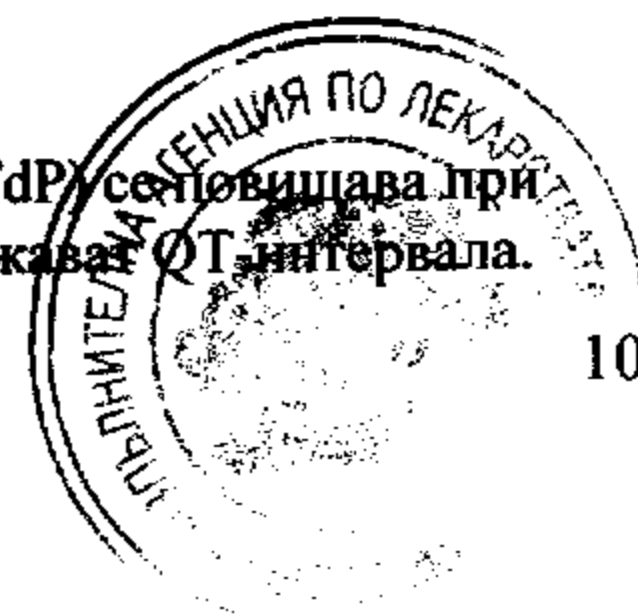
Рискът от употреба на венлафаксин с други ЦНС-активни вещества не е системно оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание, когато венлафаксин се приема в комбинация с други ЦНС-активни вещества.

Етанол

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не употребяват алкохол, предвид неговото въздействие върху ЦНС и вероятността от клинично влошаване на психичното състояние, както и вероятността за нежелани взаимодействия с венлафаксин, включително ефекти на потискане на ЦНС.

Лекарства, които удължават QT-интервала

Рискът от удължаване на QT-интервала и/или камерни аритмии (напр TdP) се повишава при едновременно приложение на други лекарствени продукти, които удължават QT-интервала.



Едновременното приложение на тези лекарствени продукти трябва да се избягва (вж точка 4.4).

Отнася до следните класове:

- клас Ia и III антиаритмици (например хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин)
- някои макролиди (например еритромицин)
- някои антихистамини
- някои хинолонови антибиотици (например моксифлоксацин)

Горният списък не е изчерпателен и други лекарствени продукти, за които е известно, че значително увеличават QT интервала, трябва да се избягват.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Едно фармакокинетично проучване с кетоконазол при CYP2D6 екстензивни (EM) и лоши метаболитатори (LM) показва, че приложението на кетоконазол води до по-голяма AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно при лицата CYP2D6 LM и EM) и за O-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно при лицата CYP2D6 LM и EM). Съпътстващата употреба на CYP3A4 инхибитори (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да повиши нивата на венлафаксин и O-дезметилвенлафаксин. Затова се препоръчва предпазливост, ако терапията на пациента включва инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин едновременно.

Ефект на венлафаксин върху други лекарствени продукти

Лекарства, метаболизирани от цитохром P450 изоензими

In vitro проучванията показват, че венлафаксин е слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не инхибира CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин) и CYP2C9 (толбутамин) или CYP2C19 (диазепам) *in vivo*

Литий

При съпътстваща 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 дезметилдиазепам. Диазепам изглежда не повлиява фармакокинетиката нито на венлафаксин, нито на O-дезметилвенлафаксин. Не е известно дали съществува фармакокинетично и/или фармакодинамично взаимодействие с други бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин не повлиява фармакокинетиката на имипрамин и 2-ОН-имипрамин. 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 O-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съвместното приложение на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Едно фармакокинетично проучване с халоперидол показва 42% понижение на общия перорален клирънс, 70% повишение на AUC, 88% повишение на Стах, 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.

Рisperидон



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

Индинавир

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 O-дезметилвенлафаксин. Не е известно клиничното значение на това взаимодействие.

Орални контрацептиви

При пост-маркетинговия опит е наблюдавано настъпване на нежелана бременност при жени, приемащи орални контрацептиви, по време на лечение с венлафаксин. Няма ясно доказателство, че настъпването на тези бременности е резултат от взаимодействие с венлафаксин. Не са осъществени проучвания за взаимодействия с хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитете, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на венлафаксин при бременни жени.

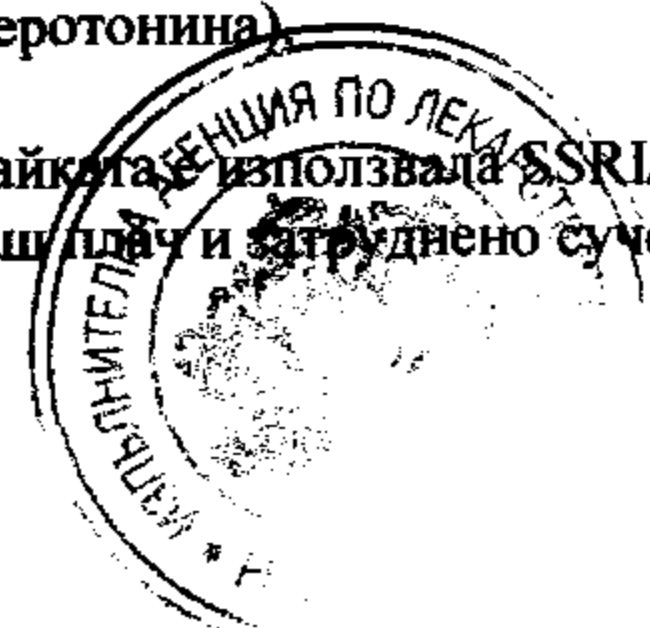
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Венлафаксин трябва да се прилага на бременни жени само, ако очакваните ползи превишават всички възможни рискове.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

Данните от епидемиологичните проучвания показват, че приложението на инхибитори на обратното поемане на серотонина по време на бременност, особено в напреднала бременност, би могло да повиши риска от развитие на персистираща пулмонална хипертония при новороденото (PPHN). Въпреки че досега нито едно проучване не изследва връзката между PPHN и лечението с инхибитори на обратното поемане на серотонина и норадреналина (SNRI), този потенциален риск не може да бъде изключен напълно при лечение с венлафаксин, като се имат предвид механизмите на действие на лекарството (инхибиране на обратното поемане на серотонина).

Могат да се наблюдават следните симптоми при новородени, ако майката е използвала SSRI/SNRI в късна бременност: раздразнимост, тремор, хипотония, персистиращ плач и затруднено сучене или сън.



Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти или на експозиция. В повечето случаи тези усложнения се наблюдават незабавно или в рамките на 24 часа след раждането.

Кърмене

Венлафаксин и неговият активен метаболит О-дезметилвенлафаксин се екскретират в кърмата. Има пост-маркетингови съобщения за кърмачетата, които са плакали, били са раздразнителни и са имали нарушения на съня. След спиране на кърменето са били съобщавани симптоми, които имат връзка със спирането на лекарството венлафаксин. 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 Алвента, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с Алвента.

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 наруши преценката, мисленето и моторните 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

Обобщаване на профила на безопасност

Нежелани реакции съобщавани като много чести (>1/10) при клиничните проучвания са гадене, сухота в устата, главоболие и потене (включително нощни изпотявания).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас, честота категория и низходящ ред по отношение на тяхната сериозност във всяка категория по честота.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система на организма	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвната и лимфната система				Агранулоцитоза* Апластична анемия*, панцитопения*, неутропения*	Тромбоцитопения*	
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция*		
Нарушения на ендокринната система				Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон*	Увеличаване на пролактина в кръвта*	
Метаболитни нарушения и		Понижен апетит		Хипонатриемия*		

Система на организма	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на храненето</i>						
<i>Психиатрични нарушения</i>	Безсъние	Състояние на обърканост*, деперсонализация*, патологични сънища, нервност, понижено либидо, възбуда*, аноргазмия	Мания, хипомания, халюцинации, дереализация, патологичен оргазъм, бруксизъм, апатия	Делириум*		Суицидна идеация и суицидно поведение ^a , агресия ^b
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие* ^c , замаяност, седация	Акатазия*, тремор, парестезия, дисгеузия	Синкоп, миоклонус, нарушено равновесие*, абнормна координация* дискинезия*	Невролептичен малигнен синдром (НМС)*, серотонинов синдром*, конвулсии, дистония*	Тардивна дискинезия*	
<i>Нарушения на зрението</i>		Зрителни нарушения, нарушена акомодация, включително замъглено зрение, мидриаза		Закритоъгълна глаукома*		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Тинитус*				Вертиго
<i>Нарушения на сърдечно-съдовата система</i>		Тахикардия, палпитации*		Torsade de Pointes*, камерна тахикардия, камерно мъждене, удължаване на QT интервала на ЕКГ*		Стрессова кардиомиопатия (takotsubo кардиомиопатия)*
<i>Съдови нарушения</i>		Хипертония, Горещи вълни	Ортостагична хипотония, Хипотония			
<i>Дихателни, торакални и медиастинални нарушения</i>		Диспнея*, прозяване		Интерстициална белодробна болест*, Белодробна еозинофилия*		
<i>Нарушения на храносмилателна</i>	Гадене, сухота в устата, запек	Диария*, повръщане	Гастроинтестинално кървене*	Панкреатит*		
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>			Абнормни показания на чернодробни тестове*	Хепатит*		



Система на организма	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидрозис (включително нощни изпотявания*)	Обрив, пруритус*	Уртикария*, алоpecia*, екхимози ангиоедем*, реакции на фото-чувствителност	Синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*		
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан		Хипертония		Рабдомиолиза*		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Затруднено уриниране, задръжка на урина, полакиурия*	Инконтиненция на урина			
Нарушения на репродуктивната система		Менорагия*, метрорагия*, еректилна дисфункция, нарушена еякулация				Послеродово кървотечение ^d
Общи нарушения нарушения на мястото на приложение		Умора, астения, студени тръпки*			Кръвоизлив на лигавицата*	
Изследвания		Повишаване на теллото, намаляване на теллото, повишени нива на холестерол в кръвта			Удължено време на кървене*	

*НРЛ идентифицирани след пускането на пазара

*а 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).

**б Виж точка 4.4

***с При сборни клинични проучвания, почвата на главоболие при венлафаксин и плацебо е сходна.

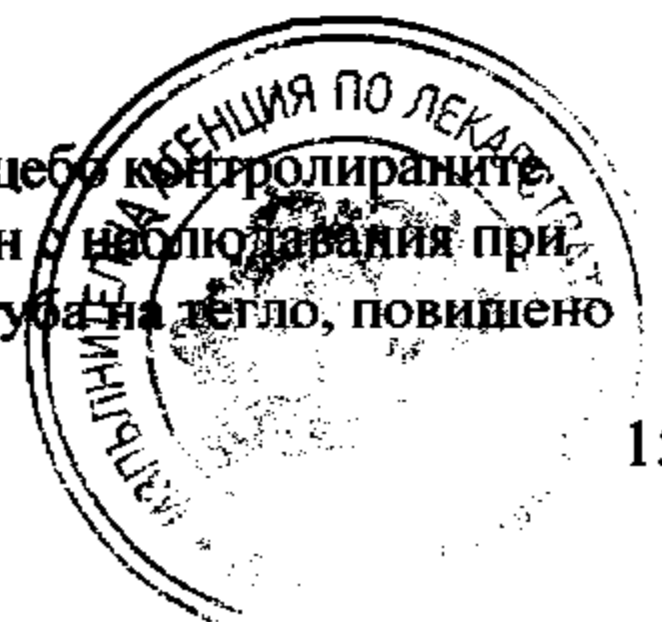
^d Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).

Прекратяване на лечението

Спирането на венлафаксин (особено когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, грипоподобен синдром, зрителни нарушения и хипертония. Обикновено тези събития 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 се извърши спиране чрез постепенно понижаване на дозата. При някои пациенти обаче се появяват тежка агресия и суицидна идеация при намаляване на дозата или по време на спиране на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

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 телло, 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, ажитираност, диспепсия, екхимоза, 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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

При постмаркетинговия опит предозирането с венлафаксин се съобщава главно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с летален изход. Най-често съобщаваните събития при предозиране включват тахикардия, количествени промени на съзнанието (вариращи от сомнолентност до кома), мидриаза, конвулсия и повръщане. Други съобщавани събития включват електрокардиографски промени (напр. удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса [вж. точка 5.1]), вентрикуларна тахикардия, брадикардия, хипотония, вертиго и смъртни случаи. Тежки симптоми на отравяне могат да възникнат при възрастни след прием на приблизително 3 грама венлафаксин.

Публикуваните ретроспективни проучвания съобщават, че предозирането на венлафаксин може да е свързано с повишен риск от фатален изход в сравнение с наблюдаваното при продукти на SSRI антидепресанти, но по-нисък от този за трицикличните антидепресанти.

Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат повече рискови фактори за суицид, отколкото пациентите на SSRI. Не е ясно до каква степен находката за повишен риск от фатален изход може да бъде приписана на токсичността на венлафаксин при предозиране в сравнение с някои характеристики на пациентите, лекувани с венлафаксин.

Препоръчително лечение

Тежкото отравяне може да изисква комплексно спешно лечение и наблюдение. Следователно, в случай на съмнение за предозиране, включващо венлафаксин, се препоръчва незабавно да се свържете с Национален информационен център по токсикология към Университетска многопрофилна болница за активно лечение и спешна медицина „Н.И. Пирогов“.

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки, като трябва да се проследяват сърдечния ритъм и жизнените показатели. Ако има риск от аспирация, не се препоръчва индуциране на повръщане. Стомашната промивка може да е показана, ако се извърши скоро след поглъщането или при симптоматични пациенти. Приложението на активен въглен може също да ограничи 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, други антидепресанти – АТС код: N06AX16.

Механизъм на действие

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 допаминовото захващане. Венлафаксин и неговият активен метаболит понижават β -адренергичните отговори както при остро (единична доза), така и при хронично приложение. Венлафаксин и ОДВ са много сходни по отношение на тяхното цялостно действие върху обратното захващане на невротрансмитери и свързаното към рецептори.

Венлафаксин на практика няма никакъв афинитет *in vitro* към мускариновите, холинергичните, H1-хистаминергичните или α 1-адренергичните рецептори от мозък на плъх. Фармакологичното действие върху тези рецептори може да е свързано с различни нежелани реакции, наблюдавани при други антидепресантни лекарствени продукти, като антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови нежелани реакции.

Венлафаксин не притежава инхибиторно действие върху моноаминооксидазата (MAO).

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

Клинична ефикасност и безопасност

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.

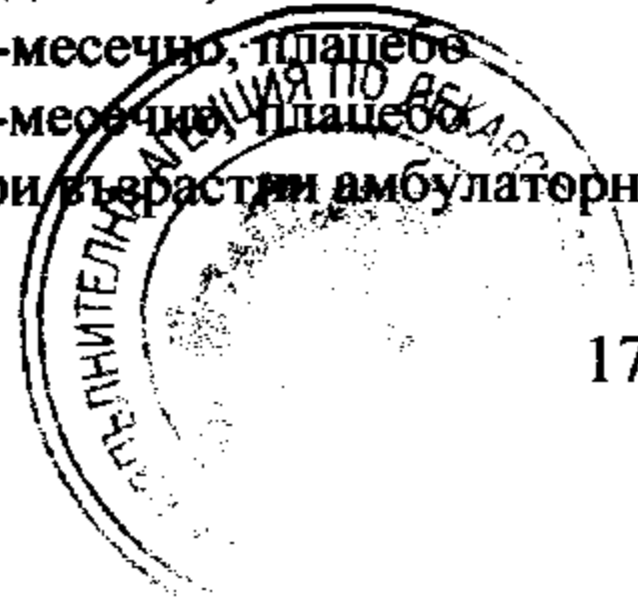
Ефикасността на венлафаксин с удължено освобождаване като лечение на големи депресивни епизоди е установена при две плацебо контролирани краткосрочни проучвания с продължителност от 8 и 12 седмици, които включват обхват на дозите от 75 до 225 mg/ден.

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

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

Генерализирано тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване, твърди като лечение за генерализирано тревожно разстройство (ГТР) е установена при две 8-седмични, плацебо контролирани проучвания с фиксирани дози (75 до 225 mg/ден), едно 6-месечно, плацебо контролирано проучване с фиксирани дози (75 до 225 mg/ден) и едно 6-месечно, плацебо контролирано проучване с промяна на дозите (37,5, 75 и 150 mg/ден) при възрастни амбулаторни пациенти.



Въпреки че има също доказателства за предимството на дозата от 37,5 mg/ден пред плацебо, тя не е толкова постоянно ефективна както по-високите дози.

Социално тревожно разстройство

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

Паническо разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване, твърди като лечение за паническо разстройство е установена при две двойно-слепи, 12-седмични, многоцентрови, плацебо контролирани проучвания при възрастни амбулаторни пациенти с паническо разстройство с или без агорафобия. Началната доза при проучванията с паническо разстройство е 37,5 mg/ден за 7 дни. След това пациентите получават фиксирани дози от 75 или 150 mg/ден при едно проучване и 75 или 225 mg/ден при другото проучване.

Ефикасността е установена също при едно дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано, паралелногрупово проучване на дългосрочните безопасност, ефикасност и превенция на рецидивите при възрастни амбулаторни пациенти, които са се повлияли от откритото лечение. Пациентите продължават да получават същата доза от венлафаксин с удължено освобождаване, която са приели в края на откритата фаза (75, 150 или 225 mg).

Сърдечна електрофизиология

В специализирано задълбочено проучване за QTc при здрави доброволци, венлафаксин не удължава QT интервала в клинично значима степен при по-висока от терапевтичната доза от 450 mg/ден (приемани като 225 mg два пъти дневно).

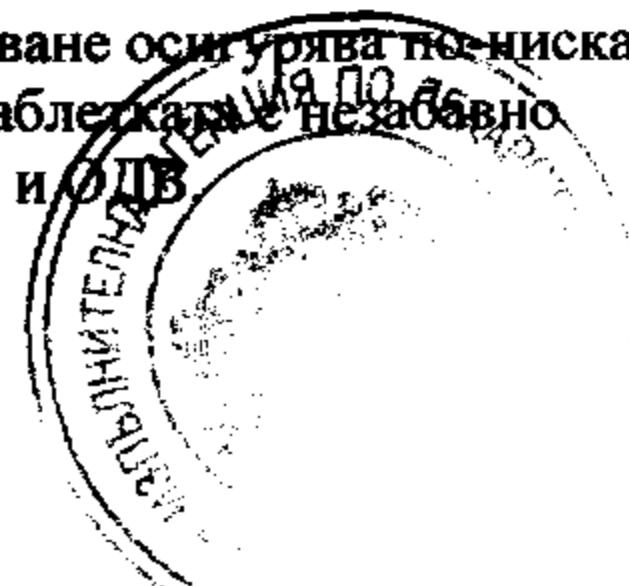
Въпреки това в постмаркетинговия период се съобщава за случаи на удължаване на QTc/TdP и камерна аритмия, особено в случаи на предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc/TdP (вж. точка 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Поне 92% от венлафаксин се абсорбират след единична перорална доза от венлафаксин с незабавно освобождаване. Абсолютната бионаличност е 40% до 45% поради пресистемния метаболизъм. След приложение на венлафаксин с незабавно освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ОДВ настъпват за съответно 2 и 3 часа. След приложението на венлафаксин капсули с удължено освобождаване, твърди 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.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Специални групи

Възраст и пол

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

CYP2D6 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.

Чернодробно увреждане

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

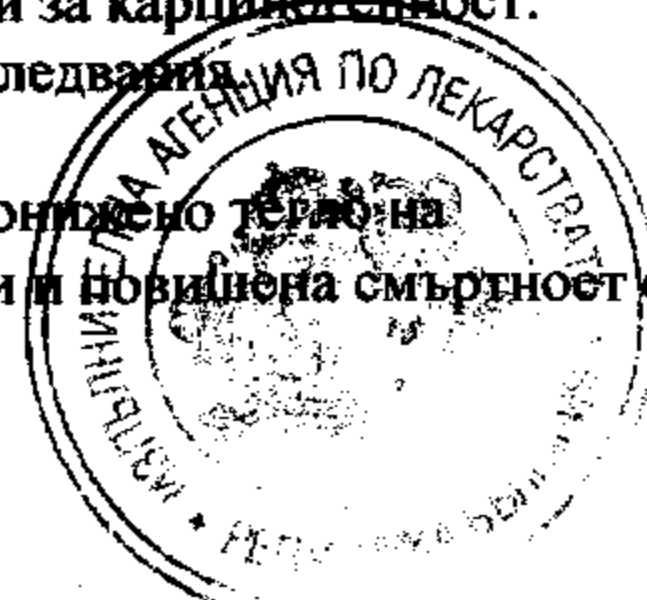
Бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията с венлафаксин при плъхове и мишки не показват данни за карциногенност. Венлафаксин не е мутагенен при широк набор от *in vitro* и *in vivo* изследвания.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни показват понижено тегло на новородените при плъхове, повишение на честотата на мъртвородени и повишена смъртност сред



новородените през първите 5 дни от кърменето. Причината за тези смъртни случаи не е известна. Тези ефекти настъпват при 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 за тези находки е 1,3 пъти по-висока от дозата за хора. Потенциалният риск при хора не е известен.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Талк
Дибутил себакат
Повидон К 30
Хидроксипропил целулоза
Етилцелулоза
Захарни сфери (захароза, царевично нишесте)

Капсулна обвивка (37,5 mg):

Тяло:
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Капаче:
Железен оксид, червен (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Капсулна обвивка (75 mg):

Тяло/капаче:
Железен оксид, червен (E172)
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

Капсулна обвивка (150 mg):

Тяло/капаче:
Железен оксид, червен (E172)
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение



Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер (Al/PVC/PVdC-фолио): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 и 100 x 1 твърди капсули с удължено освобождаване, в кутия.

HDPE контейнер, полипропиленова капачка на винт: 50, 100 и 250 твърди капсули с удължено освобождаване, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20080057 - Алвента 37,5 mg

Reg. №: 20080058 - Алвента 75 mg

Reg. №: 20080059 - Алвента 150 mg

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

Дата на първо разрешаване: 16.04.2008

Дата на последно подновяване: 06.12.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26.05.2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

