

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9800390189
Разрешение №	72412-3, 115-07-2026
SG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕФЕКТИН ER 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване
EFECTIN ER 75 mg prolonged-release capsules, hard

ЕФЕКТИН ER 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване
EFECTIN ER 150 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ЕФЕКТИН ER 75 mg:

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 84,85 mg венлафаксин (*venlafaxine*) като венлафаксинов хидрохлорид, еквивалентен на 75 mg венлафаксин база.

ЕФЕКТИН ER 150 mg:

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 169,7 mg венлафаксин (*venlafaxine*) като венлафаксинов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg венлафаксин база.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с удължено освобождаване, твърда.

ЕФЕКТИН ER 75 mg:

Твърда желатинова капсула размер 1 (19,4 mm x 6,91 mm), с непрозрачен прасковен цвят, с надпис върху капсулите от червено мастило "W" и "75".

ЕФЕКТИН ER 150 mg:

Твърда желатинова капсула размер 0 (23,5 mm x 7,65 mm), с непрозрачен тъмнооранжев цвят, с надпис върху капсулите от бяло мастило "W" и "150".

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.

Лечение на паническо разстройство, със или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Големи депресивни епизоди

Препоръчаната начална дозировка на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, давани веднъж дневно. Пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, може да имат



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

Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. 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, препоръчваната доза за превенция на рецидива на ГДЕ е същата, като използваната по време на настоящия епизод.

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

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчваната начална доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, давани веднъж дневно. За пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/ден, могат да са от полза повишения на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишенията на дозата могат да се правят през интервали от 2 седмици или повече.

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

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

Социално тревожно разстройство

Препоръчваната доза за венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, давани 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, могат да се имат предвид повишения 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 достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преоценява 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 повишения на дозата до максимална доза от 225 mg/ден. Повишенията на дозировката 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 достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да се преоценява 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 възможността за бъбречна недостатъчност и потенциалните промени в чувствителността и афинитета към невротрансмитери, настъпващи със стареенето). Винаги трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато се налага повишение на дозата.

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).

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

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.

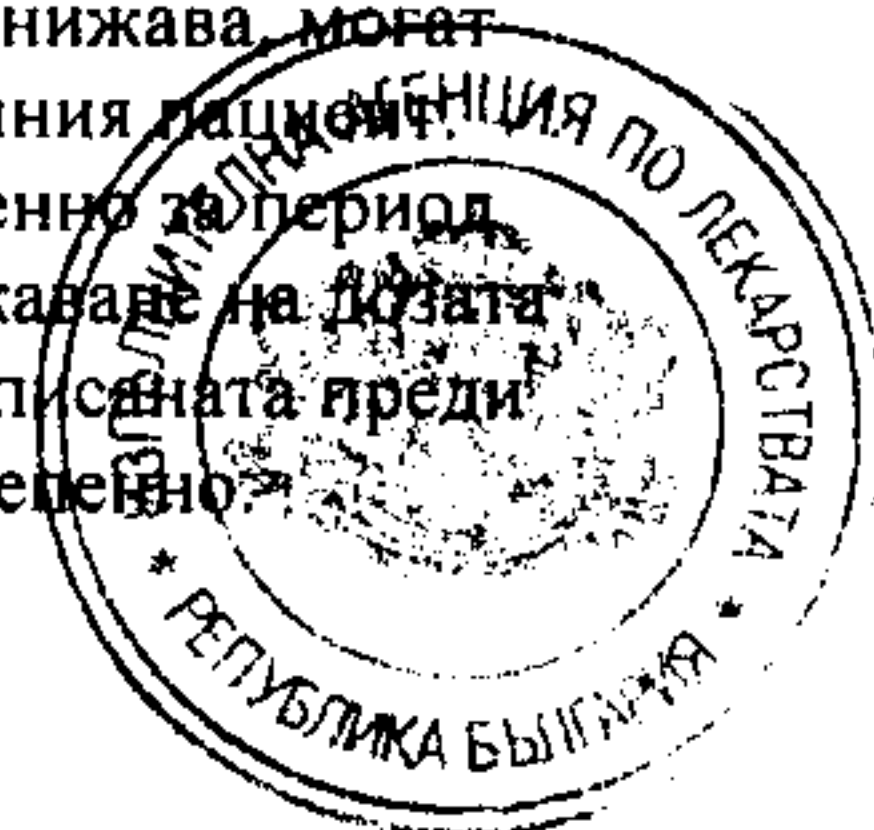
Има ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се внимание при тези пациенти, като трябва да се има предвид понижаване на дозата с повече от 50%. Трябва да се прецени потенциалната полза спрямо риска при лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Въпреки че не е необходима никаква промяна в дозировката за пациенти със степен на гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, GFR) между 30-70 ml/min, препоръчва се повишено внимание. За пациентите, при които се налага хемодиализа, и при пациентите с тежко бъбречно увреждане (GFR <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

Внезапното спиране трябва да се избягва. Когато лечението с венлафаксин се спира, дозата трябва да се понижава постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали рискът от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Въпреки това времевият 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-последенно 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-последенно.



Начин на приложение

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 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 75 mg веднъж дневно. Може да са необходими индивидуални корекции в дозировката.

Венлафаксин капсули с удължено освобождаване съдържат микросфери, които освобождават активното вещество бавно в храносмилателния тракт. Неразтворимата част от тези микросфери се елиминира и може да се открие във фецеса.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някои 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 възбуда, 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

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 (точка 4.5). Съобщава се за предозиране с венлафаксин предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти, включително случаи с летален изход (точка 4.9).

В рецептите венлафаксин трябва да се изписва в най-малкото количество, което е съпоставимо с правилното лечение на пациента, за да се намали рискът от предозиране (вижте 4.9).

Самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, склонност към самонараняване и самоубийство (суицидно-насочени събития). Този риск продължава до настъпване на значително подобрение. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици от лечението или след това, пациентите трябва да се проследяват внимателно до настъпване на такова подобрение. Обичайният клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в началните етапи от възстановяването.

Други психиатрични състояния, за които се предписва венлафаксин, могат също да са свързани с повишен риск от суицидно-насочени събития. Освен това тези състояния могат да са коморбидни на голямото депресивно разстройство. Следователно, същите предпазни мерки,



съблюдавани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство, трябва да се съблюдават, когато се лекуват пациенти с други психиатрични разстройства.

Пациенти с анамнеза за суицидно-насочени събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни намерения преди започване на лечението, е известно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидни опити, и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролираните клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо, при пациенти под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства от внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на тези с висок риск, особено в началото на лечението и при последващи промени в дозировката. Пациентите (и оказващите грижи за пациентите) трябва да бъдат предупредени за нуждата от наблюдение за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и трябва незабавно да потърсят медицинска помощ, ако са налице тези симптоми.

Педиатрична популация

ЕФЕКТИН ER не трябва да се използва при лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (преобладаващо агресия, опозиционно поведение и гняв) се наблюдават по-често в клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемащи плацебо. Ако въз основа на клиничните нужди, независимо от това, се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се наблюдава 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, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин (SNRI), трициклически антидепресанти, амфетамини, литий, сибутрамин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), опиоиди [напр. бупренорфин, фентанил и аналозите му, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин]), лекарства, които нарушават метаболизма на серотонина (като MAOI, напр. метиленово синьо), 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), невромускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Серотониновият синдром в най-тежката си форма може да прилича на злокачествен невролептичен синдром (ЗМС), който включва хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност с възможни бързи промени в жизнените показатели и менталния статус.

При едновременното лечение с венлафаксин и други продукти, които могат да повлияят серотонинергичната и/или допаминергичната невротрансмитерна система, когато това е клинично обосновано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено в началото на терапията и при повишаване на дозировката.

Едновременният прием на венлафаксин и прекурсори на серотонина (като добавки, съдържащи триптофан) 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 наблюдават внимателно.

Кръвно налягане

Дозозависими повишения на кръвното налягане се съобщават често с венлафаксин. В някои случаи при постмаркетинговия опит се съобщава за силно повишено кръвно налягане, налагащо незабавно лечение. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно подложени на скрининг за високо кръвно налягане. Съществуващата хипертония трябва да се контролира преди започване на лечението. Кръвното налягане трябва да се следи периодично, след започване на лечението, и след увеличаване на дозите. Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, чието основно заболяване може да се компрометира от повишеното кръвно налягане, напр. такива с нарушена сърдечна функция.

Сърдечна честота

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

Сърдечно заболяване и риск от аритмия

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

В постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на удължаване на QTc интервала, *Torsade de Pointes* (TdP), камерна тахикардия и фатални сърдечни аритмии при употребата на венлафаксин, особено в случаи на предозиране или при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc интервала/TdP. Преди предписването на венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия или удължаване на QTc интервала трябва да се вземе предвид съотношението между рисковете и ползите (вж. точка 5.1).

Гърчове

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

Хипонатриемия

При лечение с венлафаксин могат да настъпят случаи на хипонатриемия и/или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone, SIADH). 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-висок риск за това събитие.

Патологично кървене

Лекарствените продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да доведат до понижаване на функцията на тромбоцитите. Случаите на кървене, свързани с употреба на SSRI и SNRI, варират от екхимози, хематоми, епистаксис и петехии до хеморагии



от стомашно-чревния тракт и животозастрашаващи кръвоизливи. SSRI/SNRI, включително венлафаксин, могат да увеличат риска от послеродов кръвоизлив (вж. точки 4.6 и 4.8). Рискът от кръвоизливи може да е повишен при пациентите, приемащи венлафаксин. Както при останалите инхибитори на обратното захващане на серотонин, така и венлафаксин трябва да се използва с внимание при пациенти, предразположени към кървене, включително при пациенти на антикоагуланти и на инхибитори на тромбоцитната агрегация.

Серумен холестерол

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

Съвместно приложение с лекарства за понижаване на телесното тегло

Безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация с лекарствени продукти за понижаване на теглото, включително фентермин, не са установени. 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 с внимание при пациенти с анамнеза или фамилна анамнеза за биполарно разстройство.

Агресия

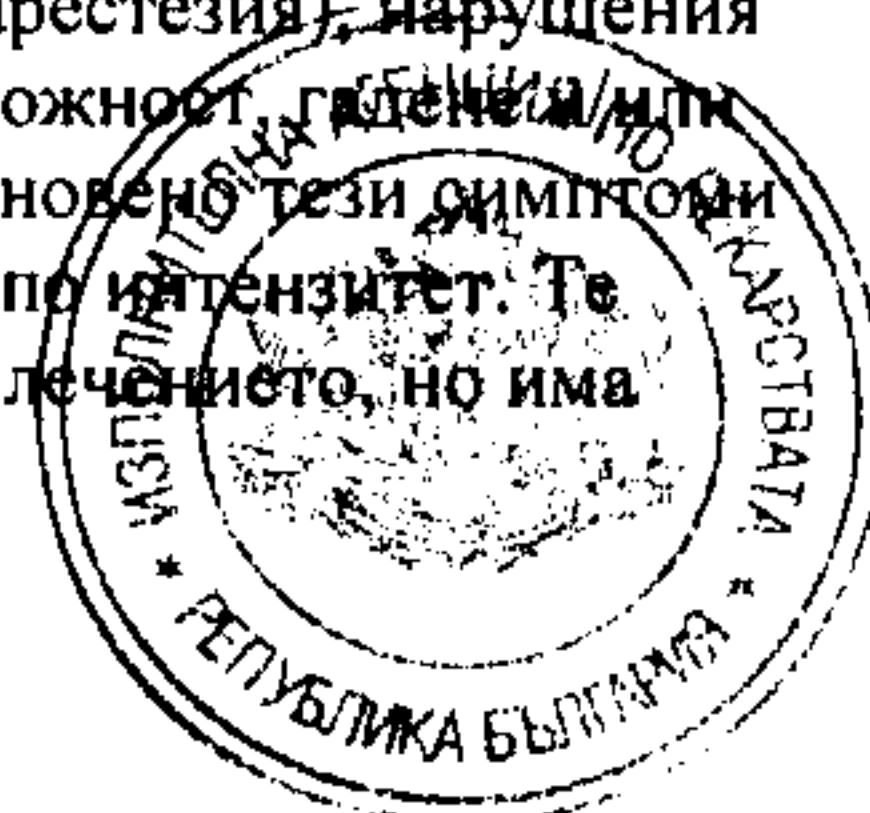
При някои пациенти, които са получавали антидепресанти, включително венлафаксин, може да настъпи агресия. Това се съобщава при започване, промяна на дозата и спиране на лечението.

Както и други антидепресанти, венлафаксин трябва да се използва с внимание при пациенти 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 схемата 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 прекратяване на лечението (вижте по-горе в точка 4.4 - „Самоубийство/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). В клинични проучвания нежеланите реакции, наблюдавани при спиране на лечението (постепенно спиране и след постепенното 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 лечение и степента на понижаване на дозата. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене или повръщане, тремор, главоболие, зрителни нарушения и хипертония. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, 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 пациенти, 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 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.

Сексуална дисфункция

Инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) 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 SNRI.

Акатизия/психомоторно неспокойство

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

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 зъбите.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със SSRI или венлафаксин може да повлияе гликемичния контрол. Дозировката на инсулина и/или пероралните антидиабетни лекарства може да има нужда от коригиране.

Взаимодействия с лабораторни тестове за наркотици

При пациентите, приемащи венлафаксин, се съобщава за фалшиво-положителни резултати от имунологични скринингови тестове на урина за фенциклидин и амфетамин. Това се дължи на липсата на специфичност на скрининговите тестове. Фалшиво положителни резултати от теста могат да се очакват в продължение на няколко дни след прекратяване на лечението с венлафаксин. Потвърждаващи тестове, като например газова хроматография/масспектрометрия, ще отличат венлафаксин от фенциклидин и амфетамин.

Съдържание на натрий

ЕФЕКТИН ER 150 mg съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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. Лечението 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 (линезOLID)

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 пациенти, 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 злокачествен невролептичен синдром (ЗНС), гърчове и смърт.

Серотонинов синдром

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

При клинична необходимост от съпътстващо лечение с венлафаксин и SSRI, SNRI или серотонинов рецепторен агонист (триптан), се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено по време на започване на лечението и при 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, удължаващи QT интервала

Рискът от удължаване на QTc интервала и/или камерни аритмии (напр. *Torsade de Pointes*) се повишава при едновременната употреба на други лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала. Едновременното прилагане на такива лекарствени продукти трябва да се избягва (виж точка 4.4).

Съответните класове включват:

- клас Ia и III антиаритмични лекарства (напр. хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин)
- някои макролиди (напр. еритромицин)
- някои антихистамини
- някои хинолонови антибиотици (напр. моксифлоксацин).

Горният списък не е изчерпателен и е необходимо да се избягват и други лекарствени продукти, за които е известно, че значимо повишават QT интервала.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Фармакокинетично проучване с кетоконазол при CYP2D6 екстензивни (ЕМ) и бавни метаболизатори (БМ) показва, че приложението на кетоконазол води до по-голяма AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно при лицата CYP2D6 БМ и ЕМ) и за О-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно при лицата CYP2D6 БМ и ЕМ). 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 О-дезметилвенлафаксин. Затова се препоръчва внимание, ако терапията на пациента включва инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин едновременно.

Ефект на венлафаксин върху други лекарствени продукти

Литий

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

Диазепам

Венлафаксин 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 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 О-дезметилвенлафаксин. Трябва да се подхожда предпазливо при едновременното приложение на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

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

Лекарства, които се метаболизират от цитохром P450 изоензими

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

Перорални контрацептиви

В постмаркетинговия опит се съобщава за непланирана бременност при лица, приемащи перорални контрацептиви по време на лечение с венлафаксин. Няма ясни доказателства, че бременностите се дължат на взаимодействие с венлафаксин. Не е провеждано проучване за взаимодействие с хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

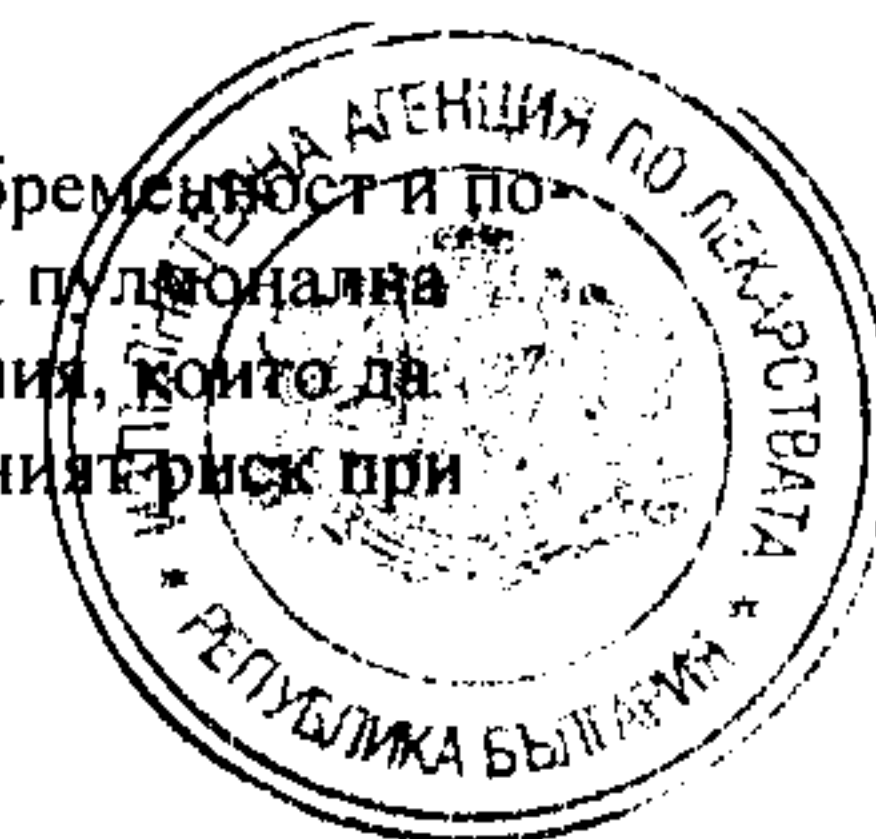
Няма достатъчно данни за употребата на венлафаксин при бременни жени.

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.

Както и при други инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI/SNRI), могат да се появят симптоми на отнемане 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 приложението.

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

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRI по време на бременност и по-специално в напреднала бременност може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония на новороденото (ППХН). Въпреки, че не са проведени изпитвания, които да изследват връзката между появата на ППХН и лечението с SNRI, потенциалният риск при



употребата на венлафаксин не може да бъде изключен, като се има предвид сходният механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонина).

Могат да се наблюдават следните симптоми при новородени, ако майката е използвала SSRI/SNRI в късна бременност: раздразнителност, тремор, хипотония, персистиращ плач и затруднено сучене или сън. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергичните ефекти, или на експозицията. 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 постмаркетингови съобщения за кърмачета, при които се наблюдава плач, раздразнителност и нарушения в режима на сън. Съобщава се за симптоми, съответстващи на прекратяване на лечението с венлафаксин, след спиране на кърменето. 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 ЕФЕКТИН ER, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с ЕФЕКТИН ER.

Фертилитет

В проучване, при което и мъжки, и женски плъхове са били изложени 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

Резюме на профила за безопасност

Много честите нежелани лекарствени реакции ($>1/10$), съобщавани в клиничните проучвания, са гадене, сухота в устата, главоболие и изпотяване (включително нощни изпотявания).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота, в 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 ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза*, апластична анемия*, панцитопения*, неутропения*	Тромбоцитопения*	



Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Анафи- лактична реакция*		
Нарушения на ендокринната система				Неадекват- на секреция на антидиуре- тичен хормон*	Повишен пролактин в кръвта*	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит		Хипонатри- емия*		
Психични нарушения	Безсъние	Обърква- не*, деперсона- лизация*, абнормни сънища*, нервност*, понижено либидо, възбуда*, аноргазмия	Мания, хипомания, халюцина- ции, дереализа- ция, абнормен оргазъм, бруксизъм*, апатия	Делир*		Суицидна идеация и суицидно поведение ^a , агресия ^b
Нарушения на нервната система	Главобо- лие* ^c , замаяност, седация	Акатизия*, тремор, парестезия, дисгеузия	Синкоп, миоклонус, нарушено равнове- сие*, абнормна координа- ция*, дискине- зия*	Злокачест- вен невролеп- тичен синдром (ЗНС)*, серотони- нов синдром*, конвулсии, дистония*	Тардивна дискинезия*	
Нарушения на очите		Зрително увреждане, акомода- ционни нарушения, включител- но замъглено зрение, мидриаза		Закрито- ъгълна глаукома*		
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус*				Световъртеж
Сърдечни нарушения		Тахикар- дия, палпита- ции*		Torsade de pointes*, камерна тахикар- дия*, камерни фибрила- ции, удължен QT интервал при ЕКГ*		Стрес- индуцирана кардиомиоп- атия (Такоцубо кардиомиоп- атия)*



Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Съдови нарушения		Хиперто- ния, горещи вълни	Ортостати- чна хипотония, хипотония*			
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Диспнея*, прозяване		Интерсти- циална белодробна болест*, белодробна еозинофи- лия*		
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, сухота в устата, запек	Диария*, повръщане	Стомашно- чревен кръвоиз- лив*	Панкреа- тит*		
Хепато- билиарни нарушения			Абнормни чернодроб- ни функ- ционални тестове*	Хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хипер- хидроза*, (включи- телно нощни изпотява- ния)*	Обрив, пруритус*	Уртика- рия*, алопеция*, екхимоза, ангиоедем*, реакция на фото- чувствител- ност	Синдром на Stevens- Johnson*, токсична епидермал- на некро- лиза*, еритема мулти- форме*		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна- та тъкан		Хипертонус		Рабдомио- лиза*		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Затруднено уриниране, ретенция на урина, полаки- урия *	Инконтиненция на урината*			
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата		Менора- гия*, метрора- гия*, еректилна дисфунк- ция ^b , нарушена еякулация ^b				Послеродов кръвоизлив* ^d
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, астения, студени тръпки*			Хеморагия на лигавиците*	



Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания		Повишава- не на теглото, понижаване на теглото повишени стойности на холестерола			Удължено време на кървене*	

*Нежелани лекарствени реакции, съобщени в постмаркетинговия период

a 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).

b Вж. точка 4.4

c При обобщени клинични проучвания честотата 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).

Спиране 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 интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, световъртеж, 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 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, възбуда, 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 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

В постмаркетинговия опит предозиране 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, хипогликемия, световъртеж 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 с венлафаксин може да е свързано с повишен риск от летален изход в сравнение с наблюдаваното при селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), но по-нисък от този при трицикличните антидепресанти. Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат повече рискови фактори за суицидност в сравнение с пациентите на SSRI. Не е ясно до каква степен находката за повишен риск от летален изход може да бъде приписана на токсичността на венлафаксин при предозиране, в сравнение с някои характеристики на пациентите, лекувани с венлафаксин.

Препоръчвано 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.

Препоръчват се общи поддържащи и свързани със симптомите мерки, като трябва да се проследяват сърдечният 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 пациенти със симптоми. 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: Други антидепресанти, АТС код: NO6A X16

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 серотонин и нореpineфрин. Венлафаксин също инхибира слабо допаминово захващане. Венлафаксин и неговият активен метаболит понижават β -адренергичните отговори, както при остро (единична доза), така и при хронично приложение. Венлафаксин и ОДВ са много сходни по отношение на тяхното цялостно действие върху обратното захващане на невротрансмитери и свързването към рецепторите.

Венлафаксин на практика няма никакъв афинитет *in vitro* към мускариновите, холинергичните, H_1 -хистаминергичните или α_1 -адренергичните рецептори от мозък на плъх. Фармакологичното действие върху тези рецептори може да е свързано с различни нежелани реакции, наблюдавани



при други антидепресантни лекарствени продукти, като антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови нежелани реакции.

Венлафаксин не притежава инхибиторно действие върху моноаминооксидазата (MAO).

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

Клинична ефикасност и безопасност

Големи депресивни епизоди

Ефикасността на венлафаксин с незабавно освобождаване като лечение на големи депресивни епизоди е доказана в пет рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, краткосрочни проучвания с продължителност от 4 до 6 седмици, в дози до 375 mg/ден. Ефикасността на венлафаксин с удължено освобождаване, като лечение на големи депресивни епизоди, е установена в две плацебо-контролирани краткосрочни проучвания с продължителност от 8 и 12 седмици, които включват обхват на дозите от 75 до 225 mg/ден.

В 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 своята доза венлафаксин с удължено освобождаване или плацебо за максимум 26 седмици за наблюдение за рецидив.

Във второ по-дългосрочно проучване ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивиращи депресивни епизоди за 12-месечен период е установена в плацебо-контролирано, двойносляпо 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 депресията.

Генерализирано тревожно разстройство

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

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

Социално тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за социално тревожно разстройство е установена в четири двойнослепи, паралелногрупови, 12-седмични, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания, с промяна на дозата и в едно двойносляпо, 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 в 6-месечното проучване.

Паническо разстройство

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване като лечение за паническо разстройство е установена в две двойнослепи, 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 в едното проучване и 75 или 225 mg/ден в другото проучване.

Ефикасността е установена също в едно дългосрочно, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване за дългосрочна безопасност, ефикасност и превенция на рецидивите при възрастни амбулаторни пациенти, които са се повлияли от открито 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 плазмен полуживот $\pm$ СО 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 в 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 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 своя 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/бавни метаболизатори

Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 бавни метаболизатори, отколкото при екстензивните метаболизатори. Тъй като общата експозиция (AUC) на венлафаксин и ОДВ е сходна при бавни 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 изложени 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

ЕФЕКТИН ER 75 mg:



Състав на капсулата:

Микрокристална целулоза
Етилцелулоза
Хипромелоза
Талк

Обвивка на капсулата:

Желатин
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Титанов диоксид (E171)

Масило

Шеллак
Железен оксид, червен (E172)
Амониев хидроксид
Симетикон
Пропиленгликол

ЕФЕКТИН ER 150 mg:

Състав на капсулата:

Микрокристална целулоза
Етилцелулоза
Хипромелоза
Талк

Обвивка на капсулата:

Желатин
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Титанов диоксид (E171)

Масило

Шеллак
Пропиленгликол
Натриев хидроксид
Повидон
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ЕФЕКТИН ER 75 mg:

Блистери от прозрачно или матово PVC/алуминиево фолио от 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 или 100 капсули.



Болнични опаковки от 500 (10x50), 1000 (10x100) капсули.

Блистери от PVC/алуминиево фолио с единична доза от 14, 28, 84 или 100 капсули.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с 14, 20, 50 или 100 капсули.

Болнична опаковка от 500 или 1000 капсули.

ЕФЕКТИН ER 150 mg:

Блистери от прозрачно или матово PVC/алуминиево фолио с 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 или 100 капсули.

Болнични опаковки от 500 (10x50), 1000 (10x100) капсули.

Блистери от PVC/алуминиево фолио с единична доза от 14, 28, 84 или 100 капсули.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с 14, 20, 50 или 100 капсули.

Болнична опаковка от 500 или 1000 капсули.

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

Виатрис ЕООД
офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕФЕКТИН ER 75 mg твърди капсули: регистрационен номер 9800390

ЕФЕКТИН ER 150 mg твърди капсули: регистрационен номер 9800389

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

ЕФЕКТИН ER 75 mg

Дата на първо разрешаване: 04 декември 1998 г. (28, 30 и 100 капсули)
07 октомври 2005 г. (14 капсули)

Дата на последно подновяване: 10 юни 2015 г.

ЕФЕКТИН ER 150 mg

Дата на първо разрешаване: 04 декември 1998 г. (28, 30 и 100 капсули)
07 октомври 2005 г. (14 капсули)

Дата на последно подновяване: 10 юни 2015 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

