

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА... 4987 / 25.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lanvexin 37,5 mg prolonged-release capsules, hard

Ланвексин 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Lanvexin 75 mg prolonged-release capsules, hard

Ланвексин 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Lanvexin 150 mg prolonged-release capsules, hard

Ланвексин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За капсули 37,5 mg:

Всяка капсула съдържа 37,5 mg венлафаксин, като венлафаксин хидрохлорид.

Помощни вещества:

захар макс. 46,35 mg

понсо 4R червено (E124) 0,0267 mg

За капсули 75 mg:

Всяка капсула съдържа 75 mg венлафаксин, като венлафаксин хидрохлорид.

Помощни вещества:

захар макс. 92,69 mg

сънсет жълто FCF (E110) 0,0006 mg

За капсули 150 mg:

Всяка капсула съдържа 150 mg венлафаксин, като венлафаксин хидрохлорид.

Помощни вещества:

захар макс. 185,38 mg

сънсет жълто FCF (E110) 0,0008 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с удължено освобождаване, твърда.

Ланвексин 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Бели, до почти бели на цвят гранули в капсула, с оранжево капаче и прозрачно тяло.

Ланвексин 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Бели, до почти бели на цвят гранули в капсула, с жълто капаче и прозрачно тяло.



Ланвексин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Бели, до почти бели на цвят гранули в капсула, чието капаче е с цвят охра, а тялото е прозрачно.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Тежки депресивни епизоди.
- Краткотрайно лечение на генерализирано тревожно разстройство.
- Краткотрайно лечение на социално тревожно разстройство/социална фобия.
- Лечение на паническо разстройство, с или без агорафобия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Препоръчва се капсулата да се приема по време на хранене. Всяка капсула трябва да се поглъща цяла с течност. Капсулата не трябва да се разделя, смачква, сдъвква или разтваря във вода. Ланвексин трябва да се приема един път дневно, за предпочитане по едно и също време на деня, сутрин или вечер.

Пациенти, които са третирани с лекарствени форми на венлафаксин с незабавно освобождаване, биха могли да преминат на лечение с Ланвексин, като се приложи най-ниската еквивалентна доза (mg/ден). Въпреки това, може да се наложи определяне на индивидуална доза (оптимизиране на дозата).

Тежки депресивни епизоди:

Обичайната ефективна доза за лечение на депресия е между 75 mg и 225 mg.

Лечението трябва да започне със 75 mg един път дневно. Известен ефект ще бъде отбелязан след лечение от 2-4 седмици, при прилагане на стандартна, адекватна доза. В случай, че клиничният отговор е незадоволителен, дозата може да се повиши до 150 mg, след което отново да се увеличи до 225 mg. Възможно е при пациенти, които не се повлияват от тези дози да се отчете терапевтичен ефект при използване на по-висока доза до 375 mg, но опитът от използване на по-висока дозировка е все още ограничен. Във всички случаи, високите дози трябва да се прилагат под стриктен контрол. Дозите трябва да се повишават на интервали от около две или повече седмици, с минимален интервал от 4 дни между всяка промяна. При отсъствие на ефект след 2-4 седмично лечение, не би могла да се очаква полза от продължаване на лечението.

По принцип се приема, че острите епизоди на тежка депресия изискват продължително лечение от най-малко 4-6 месеца. При някои пациенти може да се наложи провеждане на по-дълги терапевтични курсове (вж. точка 5.1). Лекуващите лекари трябва периодично да преоценяват необходимостта от продължаване на лечението с венлафаксин.

Краткотрайно лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Терапевтичната доза, която се препоръчва за краткотрайно лечение на генерализирано тревожно разстройство е 75 mg на ден. При пациенти, при които не се отчита ефект от дневния прием на 75 mg, дозата може да се повишава със 75 mg през интервал от най-



малко 4 дни, до максимална доза от 225 mg. При генерализирани тревожни разстройства, не е доказан терапевтичен ефект при провеждане на лечение повече от 8 седмици.

Краткотрайно лечение на състояние на социално тревожно разстройство /социална фобия.

Препоръчителната доза за лечение на състояние на социално тревожно разстройство е 75 mg на ден. При пациенти, при които не се отчита ефект от дневния прием на 75 mg, дозата може да се повишава със 75 mg, през интервал от най-малко 4 дни, до максимална доза 225 mg. Ефектът от лечение с венлафаксин при състояние на социално тревожно разстройство е установен при четири дванадесет-седмични, плацебо-контролирани изпитвания. Не е доказан продължителен ефект при употреба на лекарствения продукт.

Лечение на паническо разстройство:

Терапевтичната доза, която се препоръчва за лечение на панически разстройства е 75 mg на ден. Лечението трябва да започне с доза от 37,5 mg на ден през първите 4-7 дни, след което дозата трябва да се повиши до 75 mg дневно. При пациенти, при които не се отчита адекватен терапевтичен отговор, тази доза може да се повишава със 75 mg на интервали от около две седмици, но най-малко през четири дни, до максимална доза от 225 mg.

Обикновено, при пациентите с панически разстройства се изисква провеждане на продължително лечение. При панически разстройства е отбелязан ефект от лечение с венлафаксин при провеждане на продължителен терапевтичен курс (6 месеца).

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:

Пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност трябва да бъдат третирани с по-ниски дози венлафаксин. При тези болни, може да се наложи започване на лечение с лекарствени форми на венлафаксин с незабавно освобождаване.

Общата доза трябва да се намали с 25-50% при пациенти с бъбречна недостатъчност с гломерулна филтрация от 10 до 70 ml/min. При болни на хемодиализа, общата доза трябва да се намали наполовина. Приемът трябва да се отложи до завършване на диализната процедура.

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, общата доза трябва да се намали с 50%. Дозировката при всеки болен трябва да се определи индивидуално, като при някои пациенти е възможно да се наложи намаляване с повече от 50%.

Няма данни за провеждане на лечение с продукта при болни с тежка чернодробна недостатъчност, но се препоръчва внимателно прилагане на лекарствения продукт и евентуално намаляване на дозата с повече от 50%.

При болни с тежка чернодробна недостатъчност, трябва да се преценят евентуалните ползи от прилагане на лекарствения продукт спрямо рисковете за пациента при провеждане на лечение.

Приложение при деца и юноши

Ланвексин не трябва да се използва за лечение при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точка 4.4).



Пациенти в старческа възраст

Лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се започне с най-ниската препоръчителна доза. При индивидуализиране на дозата, трябва да се полагат допълнителни грижи в случай на необходимост от повишаване (Вж. точка 4.4).

Отбелязвани симптоми при отнемане при спиране на лечението с венлафаксин:

Трябва да се избягва внезапно спиране на приема на лекарствения продукт. При преустановяване на лечението с венлафаксин, дозата трябва постепенно да се намалява за период от една до две седмици, с оглед намаляване на риска от поява на реакции, на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). При поява на такива симптоми след намаляване на дозата или при преустановяване на лечението, може да се прецени необходимостта от възстановяване на предишната доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но значително по-бавно.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към венлафаксин или към някои от помощните вещества.
- Венлафаксин не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори, или до 14 дни след преустановяване на лечението с тях. Необходим е период от 7 дни след преустановяване на лечението с венлафаксин преди започване на терапия с MAO инхибитори (вж. точка 4.5)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба.

Приложение при деца и юноши под 18 годишна възраст

Ланвексин не трябва да се използва за лечение при деца и юноши под 18 годишна възраст. При деца и подрастващи, третирани с антидепресанти по-често се отчита поява на прояви на суицидно поведение (опити за самоубийство и суицидални мисли) и враждебност (предимно агресивни прояви, конфликтно поведение и гняв), в сравнение с лица третирани с плацебо. В случай, че въпреки това е взето решение за провеждане на лечение с лекарствения продукт по медицински показания, пациентът трябва внимателно да бъде следен за поява на суицидални прояви. Освен това, при деца и юноши няма данни за влиянието на продукта върху растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие при продължително лечение.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през първите етапи на възстановителния процес.

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



Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Трябва да се има предвид, че при всички болни, страдащи от депресия е налице риск от самоубийство. По тази причина, на пациентите трябва да се предоставя ограничен брой капсули, с оглед намаляване на риска от предозиране.

Агресивност

Както и при другите антидепресанти, възможно е възникване на агресивно поведение, както по време на лечението с венлафаксин, така и при намаляване на дозата или в края на терапевтичния курс. По тази причина, венлафаксин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнестични данни за агресивно поведение.

Акатизия/психомоторно неспокойство

Употребата на Ланвексин се свързва с развитие на акатизия, която се характеризира със субективно неприятно или тежко безпокойство и нужда от движение, често съпроводено от невъзможност за заемане на спокойно седнало или право положение. Това състояние е по-вероятно да възникне през първите няколко седмици от началото на терапевтичния курс. При пациенти, при които се отчита поява на подобни прояви, увеличаването на дозата може да има неблагоприятен ефект.

Мания/хипомания

Мания/хипомания може да възникне при ограничен брой пациенти с разстройства в настроението, в случай че приемат антидепресанти, вкл. венлафаксин.

При проведени пред-маркетингови проучвания, при 0,2 % от болните, третирани с венлафаксин по повод на състояние на социално тревожно разстройство, са отчетени мания или хипомания. Венлафаксин, както и другите антидепресанти, трябва да се прилагат внимателно при болни с анамнестични данни за мания.

При третиране на депресивната фаза на манийно-депресивна психоза, прилагането на продукта може да доведе до поява на манийна фаза.

Гърчове

В много редки случаи е отбелязана поява на гърчове. Както и при другите антидепресанти, при пациенти с епилепсия или органичен мозъчен синдром, е необходимо внимателно дозиране на продукта и редовен и стриктен контрол на болните. При поява на гърчове, лечението трябва да се преустанови.



Серотонинов синдром

Поради механизма на действие на венлафаксин и рискът от поява на серотонинов синдром, е необходимо внимателно прилагане на венлафаксин в комбинация с вещества, които оказват влияние върху серотонинергичните невротрансмитерни системи, напр. триптани, селективни MAO инхибитори (моклобемид, толоксатон), линезолд, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или литиеви продукти (вж. точка 4.5).

Невролептичен малигнен синдром

Подобно на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), венлафаксин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които вече приемат антипсихотици, тъй като при тези комбинации са отбелязани случаи със симптоми, присъщи на невролептичен малигнен синдром.

Мидриаза и тясноъгълна глаукома

При пациенти, третирани с венлафаксин е отбелязана поява на мидриаза; по тази причина, трябва внимателно да се следи състоянието на пациентите с повишено вътреочно налягане или тясноъгълна глаукома.

Чернодробна и бъбречна функция

Преди започване на лечението, трябва да се изследва функцията на черния дроб и на бъбреците. Клирънсът на венлафаксин и на неговия активен метаболит е намален, а елиминационният полуживот е удължен при болни с чернодробна цироза и умерена до тежка бъбречна недостатъчност.

Възможно е да се наложи намаляване на дозата и удължаване на интервала на прием на лекарствения продукт. Венлафаксин, както и другите антидепресанти, трябва да се прилагат внимателно при такива болни.

Диабет

При пациенти със захарен диабет, лечението със SSRI/SNRI може да окаже влияние върху контрола на нивата на кръвната захар. Възможно е да се наложи адаптиране на дозата на инсулина или пероралните антидиабетични средства.

Хипонатриемия и Синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)

Във връзка с употреба на антидепресанти (вкл. SSRI), е отбелязан случай на хипонатриемия, възникнала вследствие на преходен SIADH (синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон). В повечето случаи, този синдром се открива при възрастни болни, пациенти приемащи диуретици или страдащи от обезводняване поради други причини.

При постмаркетингови проучвания има малко на брой редки, спонтанни съобщения за синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон (SIADH). Въпреки че тези прояви са отбелязани при пациенти, третирани с венлафаксин, не е доказана определена причинно-следствена връзка. В редки случаи, по време на лечение с венлафаксин, е отбелязано развитие на хипонатриемия, предимно при възрастни пациенти, която е отзвучала след преустановяване приема на лекарствения продукт. Венлафаксин трябва да се прилага внимателно при болни в напреднала възраст, особено при пациенти, които приемат диуретици или са дехидратирани по някаква друга причина.



В следните случаи се налага внимателно дозиране на лекарствения продукт, едновременно с провеждане на редовен и стриктен контрол на пациентите:

- смущения при уриниране (напр. простатна хипертрофия, въпреки че възникването на подобен проблем е малко вероятно, поради слабия антихолинергичен ефект на венлафаксин);
- остра тесногълна глаукома, повишено вътреочно налягане (рискът от възникване на проблеми е също е нисък, поради слабия антихолинергичен ефект на венлафаксин);
- ниско или високо артериално налягане;
- сърдечни заболявания, като проводни нарушения, стенокардия и наскоро преаран миокарден инфаркт. В тези случаи трябва да се вземат обичайните предпазни мерки и внимателно да се дозират приеманите едновременно лекарствени продукти.

Сърдечно-съдови заболявания, високо или ниско артериално налягане

Обикновено, в клиничните проучвания се съобщава за свързано с приетото количество лекарствен продукт повишаване на артериалното налягане, особено при прилагане на дневни дози по-високи от 200 mg. Поддържането на високо кръвно налягане може да има неблагоприятни последици. По тази причина се препоръчва измерване на кръвното налягане при болни, които приемат венлафаксин. При пациенти, при които е отбелязано постоянно повишаване на кръвното налягане (тежка и неконтролирана хипертония) по време на лечение с венлафаксин, трябва се прецени необходимостта от намаляване на дозата или преустановяване приема на лекарствения продукт. Възможно е да се отбележи увеличаване на сърдечната честота, особено при използване на високи дози. Трябва да се обърне внимание на болните, при които основното заболяване може да се влоши от наличието на ускорена сърдечна дейност.

Отбелязани са, особено при пациенти в старческа възраст, значителни промени в контрола на артериалното налягане (хипер- и хипотония) и нарушения на сърдечната проводимост, както и наличие на потенциална връзка между лечението с венлафаксин и появата на остра миокардна исхемия. По тази причина, венлафаксин трябва да се прилага внимателно при болни с остра миокардна исхемия, остро мозъчно-съдово или друго установено сърдечно заболяване, което може да доведе до повишен риск от камерни аритмии.

В редки случаи, по време на клинични проучвания, са отбелязани значими промени в PR, QRS или QT с интервалите.

Хиперхолестеролемия

При плацебо-контролирани, продължителни проучвания е установено потенциално, клинично значимо повишаване на стойностите на серумния холестерол при пациенти, третирани с венлафаксин в продължение на най-малко 3 месеца. При продължително лечение, трябва да се обърща внимание на серумните нива на холестерола на пациентите.

При възникване на хиперхолестеролемия, трябва да се направи клинична преценка дали да се провежда лечение на това нарушение или са се премине на лечение с антидепресант.



Пациенти в старческа възраст

Често, пациентите в старческа възраст са по-чувствителни към действието на антидепресантите. Особено внимание трябва да се обърне при повишаване на дозата (вж. точка 4.2)

Риск от кървене

При пациенти, които приемат венлафаксин е възможно да се повиши рискът от кървене от кожата и лигавиците. Подобно на други вещества, които потискат обратното захващане на серотонина, венлафаксин трябва да се прилага внимателно при пациенти, при които е налице повишен риск от кървене от тези места.

Симптоми, отбелязани при преустановяване на лечението с Ланвексин

Симптомите на отнемане при преустановяване на лечението са често срещани, особено при рязко спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Рискът от развитие на симптоми на отнемане може да е свързан с няколко фактора, включващи продължителността на лечението, използваната терапевтична доза и скоростта на намаляване на дозата. Най-често отбелязваните реакции включват: замаяност, сензорни смущения (вкл. парестезии), нарушения на съня (вкл. безсъние и засилено сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. По принцип, тези прояви са леко до умерено изразени, но при някои пациенти те биха могли да бъдат тежко изразени или с интензивен характер. Обикновено възникват през първите няколко дни след спиране на лечението, но са отбелязани много редки случаи на появата им при пациенти, които случайно са пропуснали прием на доза от лекарствения продукт. По принцип, тези прояви са ограничени и обикновено отзвучават в рамките на две седмици, въпреки че в някои случаи те може да персистират по-дълго време (2-3 или повече месеца). По тази причина се препоръчва, при преустановяване на лечението с Ланвексин, дозата да се намалява постепенно, в продължение на няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (вж. "Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с Ланвексин", точка 4.2).

За концентрация 37,5 mg:

Помощното вещество понсо 4R червено (E124), включено в обвивката на капсулите може да предизвика алергични реакции.

Тъй като капсулите съдържат захароза, пациентите с рядко срещани вродени заболявания на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукрозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

За концентрация 75 mg:

Помощното вещество сънсет жълто FCF (E110), включено в обвивката на капсулите може да предизвика алергични реакции.

Тъй като капсулите съдържат захароза, пациентите с рядко срещани заболявания, свързани с фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукрозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

За концентрация 150 mg:

Помощното вещество сънсет жълто FCF (E110), включено в обвивката на капсулите може да предизвика алергични реакции.



Тъй като капсулите съдържат захароза, пациентите с рядко срещани вродени заболявания, свързани с фруктозна, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукрозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

MAO-инхибитори:

Има съобщения за нежелани реакции (някои от които тежко изразени) в случаи, при които е започнато лечение с венлафаксин, скоро след преустановяване на терапия с MAO-инхибитори, както и в случаи, когато е започнато лечение с MAO-инхибитори, скоро след преустановяване на лечение с венлафаксин.

Съобщенията включват следните прояви: тремор, миоклонус, потене, гадене, повръщане, зачервяване на лицето, замаяност, хипертермия с прояви, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, серотонинов синдром, гърчове и смърт.

При едновременно прилагане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) / MAO-инхибитори са наблюдавани следните реакции: хипертермия, скованост, миоклонус, автономна нестабилност с бързи флукуации на жизнените показатели, промени в менталния статус (включително изразена възбуда, прогресираща до делириум и кома) и характеристики, наподобяващи невролептичен малигнен синдром.

Имайки предвид тези реакции и тежките (понякога с фатален изход) лекарствени взаимодействия, отбелязани при едновременна употреба или вследствие на непосредствена, последователна употреба на MAO-инхибитори или други антидепресанти с подобни на тези на венлафаксин фармакологични свойства, венлафаксин не трябва да се прилага едновременно с MAO-инхибитори или в рамките на 14 дни след спиране на лечението с тези лекарствени продукти. Необходим е период от най-малко 7 дни след спиране на лечението с венлафаксин, преди започване на лечение с MAO-инхибитори (вж. точка 4.3).

При започване на лечение с венлафаксин 14 дни след спиране на лечение с MAO-инхибитор, през първите няколко дни се препоръчва прием на първоначална еднократна дневна доза от 37,5 mg.

Посочените по-горе препоръки за определени интервали между спирането на лечение с MAO-инхибитори и започване на лечение с венлафаксин се отнасят за необратимите MAO-инхибитори.

Необходимият интервал между спирането на приема на моклобемид (обратим MAO-инхибитор) и започване на лечение с венлафаксин може да е по-кратък от 14 дни. Все пак, имайки предвид риска от възникване на нежелани реакции (както е описано по-горе), свързани с употребата на MAO-инхибитори, е необходимо осигуряване на достатъчен период от време за почистване на организма от лекарствения продукт при преминаване на пациентите от лечение с моклобемид на терапия с венлафаксин. При определяне на достатъчен период на почистване на организма от лекарствения продукт, трябва да се имат предвид фармакологичните свойства на мобекламид, както и да се извърши клинична лекарска оценка на всеки отделен пациент.



Активни вещества, които крият риск от развитие на серотонинов синдром:

Във връзка с механизма на действие на венлафаксин и риска от възникване на серотонинов синдром, комбинирането на лекарствения продукт с вещества, които оказват влияние върху серотонинергичните невротрансмитерни системи, напр. триптани, селективни MAO-инхибитори (моклобемид, толуксатон), линезолид, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или литий, трябва да се извършва внимателно (вж. точка 4.4).

Активни вещества риск от невролептичен малигнен синдром:

Както инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs), така и венлафаксин, трябва да се използват внимателно при пациенти, които вече приемат антипсихотици, тъй като при подобна комбинация са отбелязани симптоми, свидетелстващи за развитие на невролептичен малигнен синдром.

Алфа и бета-симпатикомиметици:

Прилагането на алфа- и бета-симпатикомиметиците (адреналин, норадреналин, допамин) при хемостатични процедури, включващи подкожни и гингивални инжекции, би могло за предизвика нарушения на камерната сърдечна честота поради повишена сърдечна възбудимост.

Приемът на венлафаксин, в съчетание с интравенозно приложение на алфа- и бета-симпатикомиметици, би могло да предизвика поява на пароксизмална хипертония с потенциални нарушения на сърдечната честота (потискане на навлизането на симпатикомиметичния лекарствен продукт в симпатиковото влакно).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*):

При едновременно приложение на венлафаксин с продукти, които съдържат жълт кантарион е възможно да се усили серотонинергичната активност и да се отбележат по-чести нежелани лекарствени реакции.

Електроконвулсивно лечение:

Налице е малък клиничен опит по отношение на едновременната употреба на венлафаксин с електроконвулсивно лечение. Препоръчва се внимателен подход при подобно терапевтично поведение във връзка със съобщения за продължителна гърчова активност при едновременно прилагане на този терапевтичен метод с инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs).

Алкохол:

Не е отбелязана промяна във фармакокинетичните профили на венлафаксин, О-дезметилвенлафаксин (ODV) и етанол при прием на етанол (0,5 g/kg веднъж дневно) от здрави доброволци. Установено е, че венлафаксин не усилва ефекта на алкохола що се отнася до менталните и моторни умения. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да не употребяват алкохол с венлафаксин, което се отнася и за всички лекарствени продукти, повлияващи ЦНС.

Антикоагуланти:

Едновременното приложение на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) с антикоагуланти (нестероидни противовъзпалителни средства, производни на салициловата киселина, тиклопидин и др.) или други лекарствени продукти трябва да става внимателно, тъй като е възможно да се повиши рискът от



кървене. Използването на подобни лекарствени продукти трябва да се извършва внимателно при пациенти с коагулационни нарушения.

Лекарствени продукти за понижаване на теглото:

Не са доказани безопасността и ефективността от провеждането на лечение с венлафаксин в комбинация с лекарствени продукти, използвани за намаляване на телесното тегло (вкл. фентермин). Не се препоръчва едновременно прилагане на венлафаксин и лекарства за намаляване на теглото. Венлафаксин хидрохлорид, приложен самостоятелно или в комбинация с други продукти не е показан за редукия на теглото.

Клозапин:

Има съобщения за повишени нива на клозапин след прилагане на венлафаксин, свързани по време с появата на нежелани събития, като гърчове.

Варфарин:

При пациенти, третирани с варфарин, след включване на венлафаксин, е отбелязано потенциране на антикоагулантните свойства, включително повишаване на протромбиновото време (PT), парциалното тромбoplastиново време или международното нормализирано отношение (INR).

Литий и диазепам:

Не е установена промяна на фармакологичните свойства на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин (O-desmethylvenlafaxine) (ODV) при прием на венлафаксин от здрави доброволци (приложен в доза от 50 mg на всеки 8 часа), заедно с диазепам (еднократна доза от 10 mg) или литий (еднократна доза от 600 mg). Приложението на венлафансин не е оказало влияние върху психомоторните и психометрични ефекти, предизвикани от лития.

Има съобщения за взаимодействие между литий и венлафаксин, което води до повишаване на нивата на лития.

Циметидин:

Циметидин потиска метаболизма на първо преминаване на венлафаксин, но това не оказва особено влияние върху образуването или елиминирането на О-дезметилвенлафаксин (O-desmethylvenlafaxine) (ODV), който се открива в значително по-високи концентрации в кръвообръщението. Малко вероятно е необходимостта от адаптиране на дозата при едновременно приложение на циметидин и венлафаксин. При болни в старческа възраст или пациенти с чернодробна недостатъчност взаимодействието може да е по-изразено и в тези случаи, при които венлафаксин се прилага едновременно с циметидин, е уместно клинично проследяване.

Рисперидон:

При едновременно приложение на венлафаксин и рисперидон, вследствие на ефекта на венлафаксин е отчетено повишаване на AUC (+32%) на рисперидон и понижаване на CL/F (-38%), докато промяната в AUC на 9-хидроксиперидон и на общата активна част (рисперидон или 9-ОН-рисперидон) е незначителна.

Индинавир:

При проведено фармакокинетично проучване по отношение на индинавир е установено намаляване с 28% на AUC и с 36% на C_{max}. Индинавир не оказва влияние върху



фармакокинетиката на венлафаксин и ODV. Не е известна клиничната значимост на тези взаимодействия.

Халоперидол:

При стационарни условия прилагането на венлафаксин инхибира тоталния клирънс на орално приетата доза халоперидол, което води до повишаване на AUC на халоперидол. Освен това, C_{max} на халоперидол се увеличава при едновременно приложение с венлафаксин, докато стойностите на времето на полуживот ($t_{1/2}$) остават непроменени. Не е известен механизмът, посредством който биха могли да се обяснят тези данни.

Имипрамин:

Имипрамин потиска частично CYP2D6-медираното образуване на О-дезметилвенлафаксин. Общата концентрация и на двете активни вещества (венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин (ODV)) не се повлиява от едновременно приложение с имипрамин и по тази причина не се налага адаптиране на дозата. Фармакокинетичните свойства на имипрамин и 2-ОН-имипрамин не се повлияват от венлафаксин. Въпреки това, AUC, C_{max} и C_{min} се повишават с приблизително 35% при наличие на венлафаксин. Отчетено е 2,5 - 4,5-кратно увеличаване на AUC за 2-ОН-дезипрамин.

При ретроспективна оценка на пациенти, на които, при клинични проучвания, са давани едновременно венлафаксин и антихипертензивни или хипогликемични лекарствени продукти, не са установени доказателства, предполагащи несъвместимост между лечението с венлафаксин и лечение с подобни лекарствени продукти.

Няма клинични изпитвания по отношение на ефекта от използването на комбинации, включващи венлафаксин и други антидепресанти.

Активни вещества, които инхибират CYP2D6 и CYP3A4:

Главните пътища за елиминация на венлафаксин са посредством CYP2D6 и CYP3A4. Венлафаксин се метаболизира предимно в черния дроб чрез изоензима CYP2D6 до активния метаболит О-дезметилвенлафаксин (ODV) и посредством изоензима CYP3A3/4 до N-дезметилвенлафаксин. Имайки предвид фармакокинетичния профил на венлафаксин, не се изисква адаптиране на дозата при пациенти, които приемат едновременно инхибитор на CYP2D6. Не са проучвани взаимодействията при едновременно приложение на венлафаксин с инхибитори на CYP2D6 и CYP3A4 (най-важните пътища на елиминиране). Въпреки че CYP3A4 има по-малко значение в сравнение с CYP2D6 по отношение на метаболизма на венлафаксин, налице е възможност за клинично значимо лекарствено взаимодействие между инхибитори на CYP3A4-медирания метаболизъм и венлафаксин, което да доведе до повишени плазмени нива на венлафаксин при слабите CYP2D6 метаболитори (7% от населението на Европа). По тази причина, мощните CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол, еритромицин, циметидин, верапамил) или лекарствени комбинации, които потискат както CYP3A4, така и CYP2D6, трябва да се използват едновременно с венлафаксин само при строги показания.

При фармакокинетично проучване са установени повишени нива на AUC (+36%) при екстензивни метаболитори на CYP2D6, докато много високи повишения на нивата на AUC (до около 200%) били установени при други, които са слаби метаболитори на CYP2D6.



Активни вещества, които се метаболизират чрез цитохром P450:

При проведени *in vitro* и/или *in vivo* проучвания е установено, че венлафаксин е относително слаб инхибитор на CYP2D6 и, че не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Свързването на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин с плазмените протеини е 27%, респ. 30%. По тази причина, взаимодействията, предизвикани от свързването на венлафаксин и неговия основен метаболит с протеините са малко вероятни.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни за употребата на венлафаксин при бременни жени. Ограниченият засега опит не предполага наличие на повишен риск, поява на вродени аномалии или някакви други нежелани реакции по отношение на бременността или плода. При проучвания върху опитни животни е установена репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Евентуалният риск за хора е неизвестен.

При многократно приложение на венлафаксин по време на бременността до момента на раждане, трябва да се има предвид възможността от поява на симптоми на отнемане при новороденото. Венлафаксин не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на строги показания.

Кърмене:

Венлафаксин и неговите активни метаболити преминават в кърмата. Ефектите по отношение на кърмачето не са известни. По тази причина, трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с венлафаксин, имайки предвид ползата за детето от кърмене и ползата от лечение с венлафаксин за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Венлафаксин повлиява в минимална до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Всички психоактивни продукти биха могли да окажат влияние върху преценката, мисленето или моторните умения. По тези причини, пациентите трябва да бъдат предупредени да използват внимателно опасни машини, вкл. моторни превозни средства, докато се уверят, че лечението не води до поява на такива нежелани реакции.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Пациентите с депресия са изложени на множество симптоми, които са свързани с (или се отнасят до) клиничната изява на заболяването. По тази причина, понякога е трудно да се определи до каква степен симптомите са характерни за заболяването или представляват действително нежелани лекарствени реакции вследствие приложението на лекарствения продукт.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта им.



Посочените нежелани лекарствени реакции са разпределени в следните категории:

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:	$< 1/10000$, неизвестни (от наличните данни може да бъде направена оценка)

Изследвания:

Редки: удължено време на кървене.

Сърдечни нарушения:

Нечести: аритмии, вкл. тахикардия.
Много редки: удължаване на QRS интервала и на QT интервала, камерни фибрилации, камерна тахикардия (вкл. torsade de pointes), сърдечна недостатъчност.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: екхимози, кървене от лигавиците.
Редки: удължено време на кървене, тромбоцитопения.
Много редки: кръвни дискразии (вкл. агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения).

Нарушения на нервната система:

Чести: сънливост, замаяност, главоболие, повишен мускулен тонус, парестезии, тремор.
Нечести: миоклонус.
Редки: гърчове, невролептичен малигнен синдром (НМС), серотонинов синдром.
Много редки: екстрапирамидни реакции (вкл. дистония и дискинезия), тардивна дискинезия.

Нарушения на очите:

Чести: нарушена акомодация, мидриаза, зрителни нарушения.
Много редки: тесноъгълна глаукома, остра глаукома.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум в ушите.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: прозяване
Много редки: еозинофилна пневмония със симптоми като диспнея, болки в гръдния кош

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: безапетитие, запек, гадене, повръщане, сухота в устата.
Нечести: нарушен вкус, несъзнателно скърцане със зъби, диария.
Много редки: панкреатит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: нарушено уриниране (в частност позиви за уриниране)



Нечести: задръжка на урина.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: потене (вкл. нощни изпотявания).
Нечести: дерматит, реакции на фоточувствителност, обрив, алоpecia.
Много редки: еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, сърбеж, уртикария.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки: рабдомиолиза.

Нарушения на ендокринната система:

Много редки: повишени пролактинови нива.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: повишени нива на серумния холестерол (по-специално свързани с провеждане на продължително лечение и вероятно при използване на високи дози), загуба на тегло.
Нечести: хипонатриемия, повишаване на тегло.
Редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)

Съдови нарушения:

Чести: хипертония, вазодилатация (много често зачервяване на кожата на лицето, съпроводено с горещи вълни), екхимози, кръвене от лигавиците.
Нечести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп.
Редки: хеморагии (вкл. мозъчни кръвоизливи), стомашно-чревно кръвене

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/уморяемост

Нарушения на имунната система:

Нечести: Реакции на фоточувствителност.
Много редки: анафилаксия.

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: нарушени тестове за чернодробната функция.
Редки: хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Чести: нарушения в еякулацията/оргазма (при мъже), аноргазмия, еректилна дисфункция, намалено либидо.
Нечести: нарушения в оргазма (при жени), менорагия.

Психични нарушения:

Чести: абнормни сънища, безсъние, нервност, седирание.
Нечести: тревожност, апатия, халюцинации.
Редки: манийни реакции и психомоторно безпокойство/акатизия (вж. точка 4.4).
Много редки: делириум



С неизвестна суицидна идеация и суицидно поведение.
честота:

Има съобщения за случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с Ланвексин или скоро след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

При пост-маркетингово проучване са отбелязани следните нежелани лекарствени реакции:

Сърдечно-съдови нарушения:	сърдечна недостатъчност, аритмия, болка в гръдния кош.
Респираторни нарушения:	интерстициална пневмония.
Стомашно-чревни нарушения:	панкреатит.
Нарушения на кръвта и лимфна система:	хеморагия (вкл. мозъчни кръвоизливи) и кръвни дискразии (вкл. агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения).
Психични нарушения:	тревожност, делириум.

Освен това, са отбелязани и следните нежелани лекарствени реакции:

Общи нарушения:	главоболие, коремни болки, болки в гърба, грипо-подобен синдром, болки, инфекции.
Респираторни нарушения:	фарингит, ринит, синусит.

Въпреки че тези прояви са отбелязани по време на лечение с венлафаксин, няма доказана причинно-следствена връзка с приложението на Ланвексин.

Симптоми на отнемане при преустановяване на лечение със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI):

Спирането на приема на венлафаксин (особено при рязко спиране на терапията) обикновено води до поява на симптоми на отнемане. Най-често отбелязваните реакции включват: замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезии), нарушения на съня (вкл. безсъние и засилено сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. Обикновено, тези прояви са леки до умерени и ограничени, но при някои пациенти те биха могли да бъдат тежко изразени и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, в случаите, при които не е необходимо продължаване на лечението с венлафаксин, приемът на лекарствения продукт постепенно да се спира с последователно намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4).

4.9. Предозиране

Има пост-маркетингови съобщения за случаи на предозиране с венлафаксин с фатален изход, особено в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти.

Симптоми

Симптомите на предозиране, за които се съобщава, включват промени степените на съзнание (от сомнолентност до кома), но също така и тревожност, гастроинтестинални оплаквания, като гадене, повръщане и диария, тремор, (лек) хипертония и тахикардия. Има съобщения за електрокардиографски промени (удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса), синусова и камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, епилептични гърчове, световъртеж и кома.



Лечение:

Трябва да се осигури проходим дихателен път, насищане с кислород и вентилация. Лечението включва мероприятия за намаляване на резорбцията (като стомашна промивка, в случай, че се направи наскоро след приема на големи количества от лекарствения продукт или прилагане на активен въглен в комбинация с натриев сулфат), след което се провежда симптоматично лечение. Поради риск от аспирация, не се препоръчва предизвикване на повръщане. Трябва внимателно да се проследяват сърдечния ритъм и жизнените показатели. Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин не се отстраняват от организма с хемодиализа. Не е известен специфичен антидот на венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти
АТС код: N06 AX 16

Венлафаксин е структурно нов антидепресант, който не е свързан химически с трицикличните, тетрацикличните или другите предлагани антидепресанти.

При предклиничните проучвания е установено, че венлафаксин и неговият основен метаболит О-дезметилвенлафаксин (O-desmethylvenlafaxine) (ODV) са мощни инхибитори на обратното поемане на серотонина и норадреналина. Установено е също така, че Венлафаксин потиска в слаба степен обратното поемане на допамин.

При проведените проучвания върху опитни животни е установено, че при хронично приложение трицикличните антидепресанти може да намалят чувствителността на β -норадренергичните рецептори. За разлика от това, венлафаксин и неговите активни метаболити понижават чувствителността на β -норадренергичните рецептори, както при еднократен прием, така и при хронично приложение. Засега не е известна клиничната значимост на този ефект. Венлафаксин и неговият основен метаболит имат еднакво мощно действие по отношение на цялостното действие върху невротрансмитерното обратно захващане.

При плъхове е установено, че венлафаксин практически не притежава афинитет към мускариновите холинергични H_1 -хистаминови или α_1 -рецептори *in vitro*. Венлафаксин не притежава моноаминооксидазна (MAO) инхибиторна активност.

Тежки депресивни епизоди.

В едно клинично проучване са включени, избрани на случаен принцип, амбулаторни пациенти с анамнестични данни за рекурентна депресия, при които лечението с венлафаксин в продължение на 8 седмици е било ефективно и е отчетено персистиране на подобрението през началния 6 месечен период на изследването, за 12 месечно поддържащо лечение с венлафаксин или плацебо. При пациентите, третирани с венлафаксин са отбелязани значително по-малък брой рецидиви на депресивни симптоми в сравнение с тези, които са приемали плацебо.

Генерализирано тревожно разстройство

Ефективността на венлафаксин за лечение генерализирано тревожно разстройство (ГТР) е доказана посредством две осемседмични, плацебо-контролирани, с използване



на фиксирани дози проучвания, проведени при амбулаторни възрастни пациенти, които отговаряли на DSM-IV критериите за ГТР. Прилагани са дневни дози между 37,5 и 225 mg.

Социално тревожно разстройство/социална фобия.

Ефектът от лечението с венлафаксин е проучен при пациенти, които отговарят на DSM-IV критериите за състояние на социално тревожно разстройство. Резултатите от четири 12-седмични проучвания показват съобразно скалата на Либовиц за социално тревожно разстройство (LSAS), че венлафаксин е по-ефективен от плацебо. Използваните дневни дози варират между 75 и 225 mg.

Панически разстройства

Ефектът от лечението с венлафаксин е проучен при четири двойно-слепи, мултицентрови, плацебо-контролирани, 10-12 седмични проучвания, проведени при възрастни пациенти, които отговарят на DSM-IV критериите за панически разстройства с или без агорафобия. Пациентите са третирани с дневни дози между 75 и 225 mg.

При две от четирите проучвания е доказан ефект от лечението. В едно от проучванията, при 58% от пациентите, третирани с венлафаксин не са отбелязани панически атаки в сравнение с 34% от тези, които са получавали плацебо. При другото проучване, отчетените данни са съответно 67% за групата приемала венлафаксин и 47% за групата, взимала плацебо.

При едно продължително проучване, възрастни амбулаторни пациенти, отговарящи на DSM-IV критериите за състояние на панически разстройства с отчетен добър ефект от терапията с венлафаксин (дневна доза между 75 и 225 mg) през 12 седмичната открита фаза, са разпределени на случаен принцип за продължаване на лечението с венлафаксин или преминаване към прием на плацебо, така че да може да бъдат проследявани през втората шестмесечна двойно-сляпа фаза за признаци на релапс. Релапсът през двойно-сляпата фаза е определян като поява на два или повече панически атаки, както и всички свързани с тях прояви, един път седмично или в две последователни седмици, или при преустановяване на лечението вследствие намаляване на ефекта. Случаите на релапс през следващите шест месеца са чувствително по-малко при пациентите, които са продължили лечението с венлафаксин (75, 150 и 225 mg дневно) в сравнение с тези, приемали плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

Венлафаксин се резорбира почти напълно и претърпява екстензивен метаболизъм, при който се получава активният метаболит О-дезметилвенлафаксин. Абсолютната бионаличност на венлафаксин, приложен под форма на капсула с удължено освобождаване, е същата както на формата с незабавно освобождаване: около 40-45%. При взимане на еднакви дневни дози венлафаксин (под форма на таблетки с незабавно освобождаване, приети два пъти дневно или капсули с удължено освобождаване, приети веднъж дневно), AUC на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин са еднакви. След прием на капсули с удължено освобождаване, се достигат максимални плазмени концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин след около 6 до 9 часа. Максималните плазмени концентрации на венлафаксин са по-ниски и колебливи, отколкото при приемане на таблетки с незабавно освобождаване.



плазмените нива са малко по-ниски в сравнение с прилагането на форма с незабавно освобождаване.

Разпределение:

Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин са приблизително в 27% и 30% свързани с плазмените протеини.

Метаболизъм:

След резорбцията, венлафаксин е подложен на екстензивен предсистемен метаболизъм в черния дроб. Основният метаболит на венлафаксин е О-дезметилвенлафаксин. Венлафаксин се метаболизира също така и до N-дезметилвенлафаксин (N-desmethylvenlafaxine), N2O-дидезметилвенлафаксин (N2O-didesmethylvenlafaxine) и други второстепенни метаболити. При проведени *in vitro* проучвания е установено, че образуването на О-дезметилвенлафаксин се катализира от CYP2D6, а образуването на N-дезметилвенлафаксин от CYP3A3/4.

CYP2D6-медирираният метаболизъм няма отношение спрямо дозировката на венлафаксин при лица, които са слаби или добри метаболитори. Ефектът на активните вещества (венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин) е еднакъв и при двете групи.

Екскреция:

Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се излъчват предимно през бъбреците. В рамките на 48 часа се откриват в урината около 87% от еднократно приетата доза венлафаксин под форма на лекарствен продукт в непроменено състояние, неконюгиран О-дезметилвенлафаксин, конюгиран О-дезметилвенлафаксин или други незначителни метаболити.

Многократно дозиране:

При многократно перорално приложение, стационарни концентрации на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин се достигат в рамките на 3 дни. При прилагане на дозов обхват от 75 до 450 mg дневно, се установява линейна кинетика на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин.

При хронично приложение на здрави доброволци, не е установено неочаквано натрупване на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин.

Взаимодействие с храна и фармакокинетика при специфични групи пациенти:

Едновременното прилагане на венлафаксин с храна не оказва влияние върху резорбцията и последващото образуване на О-дезметилвенлафаксин.

Полът и възрастта не оказват съществено влияние по отношение на фармакокинетиката на венлафаксин. При пациенти над 60 годишна възраст е установено намаляване на клирънса на О-дезметилвенлафаксин с 20%, което вероятно се дължи на често възникващото при напредване на възрастта влошаване на бъбречната функция.

При пациенти с компенсирана чернодробна цироза, фармакокинетиката, както на венлафаксин, така и на О-дезметилвенлафаксин е значително променена. В резултат на намаляването, както на метаболизма на венлафаксин, така и на елиминирането на О-дезметилвенлафаксин, плазмените концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се повишават.



Общият клирънс, както на венлафаксин, така и на О-дезметилвенлафаксин, е намален при умерена до тежка бъбречна недостатъчност, а полу-животът удължен. Понижаването на общия клирънс е най-силно изразено при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.

5.3. Предклинични данни за безопасност.

При проведени проучвания по отношение на хроничната токсичност на венлафаксин, преобладават ефектите свързани с ЦНС.

При разнообразни *in vitro* и *in vivo* проучвания при хора, не е установена мутагенност на венлафаксин и на неговия основен метаболит. При продължителни проучвания на венлафаксин при плъхове и мишки, не са установени данни за карциногенност. При проведени изследвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци, при плъхове не е отчетен тератогенен, но е отбелязан ембриотоксичен ефект. При прилагане на дневни дози, малко по-високи от използваните максимални дози при хора, е отбелязана по-голяма честота на случаите на понижено тегло на плода, мъртвораждания и смърт на новородени кучета.

In vitro е установено частично блокиране на сърдечните натриеви каналчета при микромоларни концентрации. Не е изяснена появата на аритмия или камерна фибрилация след предозиране или инхибиране на метаболизма на венлафаксин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

За капсули 37,5 mg:

Съдържание на капсулата:

захарни сфери (съдържат захароза)

етил целулоза (E462)

хидроксипропилцелулоза

хипромелоза (E464)

талк (E553b)

дибутил себакат

олеинова киселина

силициев диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на капсулата:

желатин

натриев лаурил сулфат

Оцветители:

понсо 4R червено (E124)

хинолиново жълто (E104)Б

титанов диоксид (E171).



За капсули 75 mg:

Съдържание на капсулата:

захарни сфери (съдържа захароза)
етил целулоза (E462)
хидроксипропилцелулоза
хипромелоза (E464)
талк (E553b)
дибутил себакат
олеинова киселина
силициев диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на капсулата:

желатин
натриев лаурил сулфат
Оцветители:
сънсет жълто FCF (E110)
хинолиново жълто (E104)
титанов диоксид (E171).

За капсули 150 mg:

Съдържание на капсулата:

захарни сфери (съдържа захароза)
етил целулоза (E462)
хидроксипропилцелулоза
хипромелоза (E464)
талк (E553b)
дибутил себакат
олеинова киселина
силициев диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на капсулата:

желатин
натриев лаурил сулфат
оцветители:
сънсет жълто FCF (E110)
хинолиново жълто (E104)
патент синьо (E131)
титанов диоксид (E171).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.



6.5. Данни за опаковката

20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 и 100 капсули, опаковани в блистери (PVC/алуминий)
50 и 100 капсули в HDPE бутилка с HDPE капачка на винт и саше със силициев диоксид, колоиден, хидратиран
Възможно е на пазара да не се предлагат всички големини на опаковките.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не се изискват специални предпазни мерки при изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GEROT Pharmazeutika Ges.m.b.H.
Arnethgasse 3, A-1160 Vienna, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ланвексин 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
20080192

Ланвексин 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
20080193

Ланвексин 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
20080194

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

06.10.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

май / 2008

