

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБР - 01
ДАТА 6660 / 14 01 2010

ру - 20080080 / 15.05.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 37,5 mg, 75 mg или 150 mg венлафаксин като венлафаксин хидрохлорид.

За пълен списък на помощните вещества вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване, твърди.

НОПЕКАР 37,5 mg се предлага под формата на бели, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 0), съдържащи една кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с надпис VEN на капачето на капсулата и 37,5 на тялото.

НОПЕКАР 75 mg се предлага под формата на телесен цвят, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 0), съдържащи две кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с надпис VEN на капачето на капсулата и 75 на тялото.

НОПЕКАР 150 mg се предлага под формата на червени, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 00), съдържащи три кръгли, двойно изпъкнали таблетки с надпис VEN на капачето на капсулата и 150 на тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.

За превенция на рецидив на големи депресивни епизоди.

Лечение на социална фобия.

4.2 Дозировка и начини на приложение

Тежки депресивни епизоди:

Препоръчаната начална дозировка на венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, прилагана еднократно дневно. Пациентите, които не отговарят на началната доза от 75 mg/дневно, може да имат полза от повишаване на дозата до максимална доза от 375 mg/дневно. Увеличаването на дозировката може да се извършва през интервали от 2 седмици или повече. При клинична необходимост, породена от тежестта на симптомите, повишаването на дозата може да се осъществява на по-чести интервали, но не по-кратки от 4 дни.



Поради риска от дозозависими нежелани реакции, увеличаването на дозата трябва да се извършва единствено след клинична преценка (вж. точка 4.4). Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза.

Пациентите трябва да се лекуват за достатъчен период от време, обикновено няколко месеца или повече. Лечението трябва да преценява редовно, индивидуално 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, както използваната по време на настоящия епизод.

Приемът на антидепресанти трябва да продължи за поне шест месеца след ремисията.

Социална фобия

Препоръчваната доза венлафаксин с удължено освобождаване е 75 mg, прилагана еднократно дневно. Няма данни по-високите дози да осигуряват допълнителна полза.

При отделни пациенти обаче, неотговарящи на началната доза от 75 mg дневно, може да се обмисли увеличаването ѝ до максимум 225 mg дневно. Покачването на дозата може да се извършва през интервали от 2 седмици или повече.

Поради риска от дозозависими нежелани реакции, увеличаването на дозата трябва да се осъществява 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 преценява редовно, индивидуално за всеки отделен случай.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се смята за необходимо специфично адаптиране на дозата на венлафаксин въз основа само на възрастта на пациента. 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 да се проследяват внимателно, когато се налага повишение на дозата.

Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

Венлафаксин не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Контролираните клинични проучвания при деца и юноши с тржко депресивно разстройство не успяха да демонстрират ефикасност на препарата и не подкрепят употребата на венлафаксин при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

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



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

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

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

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на венлафаксин

Внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва. Когато се спира лечението с венлафаксин, дозата трябва да се намалява постепенно за период от поне една или две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (виж т. 4.4 и т. 4.8). При възникване на сериозни симптоми по време на намаляване на дозата или спиране на лечението, може да се вземе под внимание продължаване на лечението с предишната предписана доза. В последствие, понижението на дозата може да продължи, но с по-умерени темпове.

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, без да се разделят, раздробяват, сдъвкват или разтварят.

Пациентите, лекувани с венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване, могат да преминат на венлафаксин капсули с удължено освобождаване на най-близката еквивалентна дневна дозировка. Например венлафаксин таблетки с незабавно освобождаване 37,5 mg два пъти дневно могат да се заменят с венлафаксин капсули с удължено освобождаване 75 mg веднъж дневно. Може да са необходими индивидуални корекции в дозировката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

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

Венлафаксин трябва да се спре поне 7 дни преди започване на лечение с необратим MAO-инхибитор (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Самоубийство/суицидни мисли и 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 подобрението може да не 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 нарастне през ранните етапи на възстановителния период.



Другите психиатрични състояния, за които се предписва венлафаксин, също могат да са свързани с повишен риск от суицидни 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 при лечението на пациенти с други психиатрични разстройства.

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-анализът 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 грижа за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак за клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Венлафаксин не трябва да се използва при лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидното поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (главно агресия, опозиционно поведение и гняв) се наблюдават по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въз основа на клиничните нужди, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се проследява внимателно за появата на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Серотонинов синдром

Както и при други серотонинергични средства, при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, който представлява потенциално животозастрашаващо състояние, особено при съпътстваща употреба на други средства, като например MAO-инхибитори, които могат да повлияят серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на автономната нервна система (напр. тахикардия, лабилно кръвно налягане, хипертермия), невро-мускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Тесногълна глаукома

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

Кръвно налягане

Често се съобщава за дозозависимо повишаване на кръвното налягане при употреба на венлафаксин. В някои случаи при постмаркетинговия опит се съобщава за много повишено кръвно налягане, изискващо незабавно лечение. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно скринирани за високо кръвно налягане и съществуващата отпреди хипертония трябва да се контролира.



започване на лечението. Кръвното налягане следва да се следи периодично, след започване на лечението и след увеличаване на дозата. Трябва да се подхожда предпазливо при пациентите, чието основно заболяване може да се компрометира от повишеното кръвно налягане, напр. онези с нарушена сърдечна функция.

Сърдечна честота

Може да настъпи повишаване на сърдечната честота, особено при по-високи дози. Трябва да се подхожда с 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 скорошен миокарден инфаркт или нестабилно сърдечно заболяване. Затова той трябва да се използва предпазливо при тези пациенти.

В рамките на постмаркетинговия опит се съобщава за фатални сърдечни аритмии при използване на венлафаксин, особено при предозиране. Преди предписване на венлафаксин на пациенти с висок риск от сериозна сърдечна аритмия трябва да се вземе предвид отношението на рисковете към ползите.

Гърчове

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

Хипонатриемия

При лечение с венлафаксин може да настъпи хипонатриемия и/или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (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-голям риск за настъпване на това събитие.

Патологично кървене

Лекарствените продукти, които инхибират обратното захващане на серотонина, могат да доведат до понижаване на функцията на тромбоцитите. Рискът от кожно или лигавично кървене, включително от стомашно-чревния тракт, може да е повишен при пациентите, приемащи венлафаксин. Както останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина, венлафаксин трябва да се използва предпазливо при пациенти, предразположени към кървене, включително пациенти на антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация.

Серумен холестерол

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

Едновременно приложение със средства за понижаване на телесното тегло

Не е установена безопасността и ефикасността на терапията с венлафаксин в комбинация със средства за понижаване на теглото, включително фентермин. Едновременното приложение на



венлафаксин и средства за понижаване на телесното тегло не се препоръчва. венлафаксин не е показан за понижаване на теглото като самостоятелно лечение или в комбинация с други продукти.

Мания/хипомания

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

Агресия

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

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

Спиране на лечението

Симптоми на отнемането след прекъсване на лечението са чести, особено ако прекъсването е рязко (виж т. 4.8). При клиничните проучвания нежеланите реакции, наблюдавани при спиране на лечението (при постепенното намаляване на дозата и след това), настъпват при приблизително 35% от пациентите, лекувани с венлафаксин и при 17% от пациентите, приемащи плацебо.

Риска от поява на симптомите на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително от продължителността на лечението и дозировката, и степента на намаление на дозата. Замайност, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения на съня (вкл. инсомния и ярки сънища), тревога и безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са сред най-честите симптоми. Обикновено тези симптоми са леки до средни, но при някои пациенти могат да бъдат и тежки по интензитет. Те обикновено се проявяват в първите няколко дена от прекъсване на лечението, но има много редки случаи, в които се появяват и при пропускане на една доза по невнимание. Обикновено тези симптоми са само-ограничаващи се и отминават в рамките на 2 седмици, като при някои пациенти могат да персистират по-дълго (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва при прекъсване на лечението с венлафаксин, дозите да се понижават постепенно в рамките на няколко седмици или месец, в зависимост от нуждите на пациента виж Симптоми на отнемането наблюдавани при спиране лечението с венлафаксин, т.4.2)

Акатизия/психомоторно неспокойствие

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

Сухота в устата

За сухота в устата се съобщава при 10% от пациентите, лекувани с венлафаксин. Това може да повиши риска от кариес и пациентите трябва да бъдат посъветвани относно важноетта на хигиената на зъбите.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори)

Необратими неселективни MAO-инхибитори

Венлафаксин не трябва да се използва в комбинация с необратими неселективни MAO-инхибитори. Лечение с венлафаксин не трябва да се започва поне 14 дни след спиране на лечението с необратим неселективен MAO-инхибитор. Лечението с венлафаксин трябва да се спре поне 7 дни преди започване на лечение с необратим неселективен MAO-инхибитор (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обратим селективен инхибитор на MAO-A (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром, комбинацията на венлафаксин с обратим и селективен MAO-инхибитор като моклобемид не се препоръчва. След лечение с обратим инхибитор на MAO 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 MAO-инхибитор (вж. точка 4.4).

Обратим неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е слаб, обратим и неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациентите, лекувани с венлафаксин (вж. точка 4.4).

Съобщава се за тежки нежелани реакции при пациенти, при които наскоро е било спряно лечението с MAO-инхибитор и е започнат венлафаксин или терапията с венлафаксин е била спряна скоро преди започване на MAO-инхибитор. Тези реакции включват тремор, миоклонус, диафореза, гадене, повръщане, зачервяване, замаяност и хипертермия с признаци, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, гърчове и смърт.

Серотонинов синдром

Както и при останалите серотонинергични средства, така и при лечението с венлафаксин може да настъпи серотонинов синдром, особено при едновременна употреба на други средства, които могат да повлияят серотонинергичната невротрансмитерна система (включително триптани, SSRI средства, SNRI средства, литий, сибутрамин, трамадол или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) с лекарствени продукти, които засягат метаболизма на серотонина (включително MAO-инхибитори), или с прекурсори на серотонина (като триптофанови добавки).

При клинична необходимост от едновременно лечение с венлафаксин и SSRI средство, SNRI средство или серотонинов рецепторен агонист (триптан), се препоръчва внимателно проследяване на пациента, особено по време на започване на лечението или на повишаване на дозата. 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

За венлафаксин е доказано, че не засилва увреждането на умствените и моторни способности, причинени от етанола. Обаче, както при всички ЦНС-активни вещества, пациентите трябва да се съветват да избягват консумацията на алкохол.

Ефект на други лекарствени продукти върху венлафаксин



Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Едно фармакокинетично проучване с кетоконазол при CYP2D6 екстензивни метаболитори (ЕМ) и лоши метаболитори (ЛМ) показва, че приложението на кетоконазол води до по-голяма AUC за венлафаксин (70% и 21% съответно при лицата CYP2D6 ЛМ и ЕМ) и за О-дезметилвенлафаксин (33% и 23% съответно при лицата CYP2D6 ЛМ и ЕМ). 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 предпазливост, ако терапията на пациента включва едновременно инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин.

Ефект на венлафаксин върху други лекарствени продукти

Литий

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

Диазепам

Венлафаксин не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на диазепам и неговия активен метаболит, дезметилдиазепам. Диазепамът 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. Наблюдава се 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 едновременно приложение на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Едно фармакокинетично проучване с халоперидол показва 42% понижение на общия перорален клирънс, 70% повишение на AUC, 88% повишение на C_{max} , но без 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 при здрави доброволци в рамките на едно проучване на фармакокинетичното взаимодействие на двата лекарствени продукта води до повишаване 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 този феномен 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} на индинавир. Индинавир не променя фармакокинетиката на венлафаксин и ODV.

4.6 Бременност и кърмене**Бременност**

Няма достатъчно данни за ефекта от употребата на венлафаксин при бременни жени.

Опити с животни са показали репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалния риск при хора е неизвестен.

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 серотонина (SSRI/SNRI), могат да се появят симптоми на отнемане при новородените, ако венлафаксин е използван по време на бременността или скоро преди раждането. Някои новородени, изложени на венлафаксин късно през третия триместър, развиват усложнения, налагащи хранене със стомашна сонда, подпомагане на дишането или продължителна хоспитализация. Такива усложнения могат да възникнат непосредствено след раждането.

Ако майката е използвала SSRI/SNRI в крайните срокове на бременността, могат да се наблюдават следните симптоми при новородените: раздразнимост, тремор, хипотония, продължителен плач и трудности при сучене или нарушен сън. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на експозицията. В повечето случаи такива усложнения се наблюдават непосредствено след раждането или в рамките на 24 часа от него.

Кърмене:

Венлафаксин и активният му метаболит О-дезметилвенлафаксин се екскретират с млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. Поради това трябва да се вземе решение да се спре/продължи кърменето или да се спре/продължи лечението с венлафаксин като се взимат под внимание ползите от кърменето за детето и ползите от лечението с венлафаксин за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши преценката, мисленето и двигателните способности. Затова всички пациенти, приемащи венлафаксин, трябва да бъдат предупредени за ефектите върху способността им да шофират и да работят с опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често ($>1/10$) съобщаваните нежелани реакции при клиничните проучвания са гадене, сухота в устата, главоболие и потене (включително нощни изпотявания).

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

Честотата е определена по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести: ($\geq 1/100$ to $<1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), редки: ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), много редки ($<1/10,000$), неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни).



Система на организма	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната сиситема			Екхимози, Кървене от стомашно-чревния тракт		Лигавично кървене, Удължено време на кървене, Тромбоцитопения, Кръвна дискразия (включително агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен серумен холестерол, загуба на тегло	Наддаване на тегло		Променени чернодробни показатели, Хипонатриемия, Хепатит, Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), Повишен пролактин
Нарушения на нервната система	Сухота в устата (10,0%), Главоболие (30,3%)*	Патологични сънища, Понижено либидо, Замаяност, Повишен мускулен тонус (хипертонус), Безсъние, Нервност, Парестезия, Седиране, Тремор, Обърканост, Деперсонализация	Апатия, Халюцинации, Миоклонус, Ажитираност, Нарушени координация и равновесие	Акатизия / Психомоторно неспокойствие, Конвулсии, Маниакални реакции	Невролептичен малигнен синдром (НМС), Серотонинергичен синдром, Делир, Екстрапирамидни реакции (включително дистония и дискинезия), Тардивна дискинезия, Суицидна идеация и поведение **
Нарушения на очите		Нарушена акомодация, Мидриаза, Зрителни нарушения	Променени вкусови усещания, Тинитус		Закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения/Съдов		Хипертония, Вазодилатаци	Постурална хипотония,		Хипотония, Удължаване на QT



и нарушения		я (главно горещи вълни /зачервяване), Палпитации	Синкоп, Тахикардия		интервала, Камерно мъждене, Камерна тахикардия (включително torsade de pointes)
Распираторни нарушения		Прозяване			Белодробна еозинофилия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (20,0%)	Намален апетит (анорексия), Запек, Повръщане	Бруксизъм, Диария		Панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Потене (включително нощни изпотявания) [12,2%]		Обрив, Алоpecia		Еритема мултиформе, Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, Сърбеж, Уртикария
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза
Нарушения на възпроизводителн ата система и гърдите		Патологична еякулация /оргазъм (мъже), Липса на оргазъм, Еректилна дисфункция (импотентнос т), Нарушено уриниране (предимно затруднения в началото на микцията), Менструални нарушения, свързани с повишено кървене или повишено нередовно	Патологичен оргазъм (жени), Ретенция на урина		



		кървене (напр. менорагия, метрорагия), Полакиурия			
Общи нарушения		Астения (умора), Студени тръпки	Реакции на фото-чувствителност		Анафилаксия

*В сборни клинични проучвания честотата на главоболието е 30,3% при пациентите на венлафаксин спрямо 31,3% при тези на плацебо.

**Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение се съобщават по време на терапията с венлафаксин или скоро след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Прекъсване лечението с венлафаксин (особено когато е рязко) обикновено води до поява на симптоми на отнемането. Замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения в съня (вкл. инсомния и кошмарни съновидения), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие и грипоподобен синдром са най-честите нежелани реакции. Обикновено те са леки до средни и са самолимитиращи се, въпреки това при някои пациенти могат да са тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато по-нататъшно лечение с венлафаксин не е необходимо, то постепенно да се прекъсне, чрез бавно понижаване на дозата (вж. т. 4.2 и т. 4.4).

Деца

Като цяло профилът на нежеланите реакции при употреба на венлафаксин (в плацебо контролирани клинични проучвания) при деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) е сходен с този 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 и по-голям брой съобщения за враждебност и, особено при голямо депресивно разстройство, за самоанаряване.

Особено при деца се наблюдават следните нежелани реакции: коремна болка, възбуда, диспепсия, екхимози, епистаксис и миалгия.

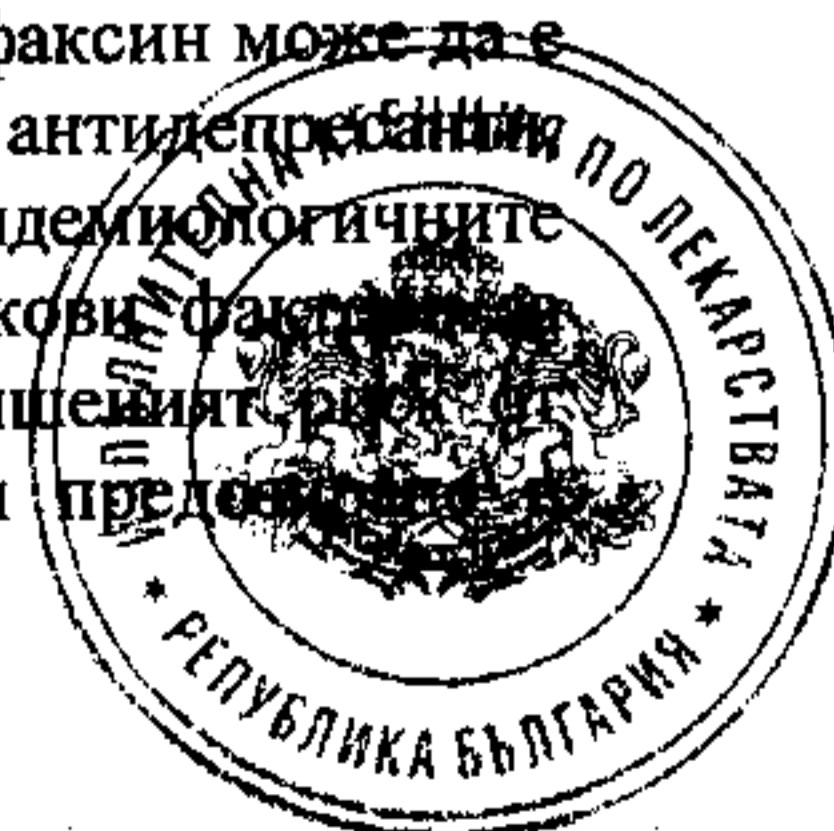
4.9 Предозиране

При постмаркетинговия опит за предозиране с венлафаксин се съобщава главно в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти.

Най-често съобщаваните събития при предозиране са тахикардия, количествени промени в съзнанието (вариращи от сомнолентност до кома), мидриаза, конвулсии и повръщане.

Други съобщавани събития са ЕКГ промени (удължаване на QT интервала, блок в снопа на Хис, удължен QRS-комплекс), камерна тахикардия, брадикардия, хипотензия, вертиго и смърт.

Публикуваните ретроспективни проучвания съобщават, че предозирането с венлафаксин може да е свързано с по-голям риск от фатален изход в сравнение с наблюдавания при SSRI антидепресанти, но по-нисък от този при предозиране с трициклични антидепресанти. Епидемиологичните проучвания показват, че лекуваните с венлафаксин пациенти имат повече рискови фактори за самоубийство, отколкото пациентите на SSRI. Не е ясно до каква степен повишеният риск от фатален изход може да бъде приписан на токсичността на венлафаксин при предозиране.



сравнение с някои характеристики на пациентите, лекувани с венлафаксин. Рецептите за венлафаксин трябва да се изписват за най-малкото възможно количество от лекарствения продукт, отговарящо на доброто лечение на пациента, за да се понижи рискът от предозиране.

Препоръчвано лечение

Препоръчват се общи поддържащи и симптоматични мерки, като трябва да се проследяват сърдечният ритъм и жизнените показатели. Ако има риск от аспирация, не се препоръчва предизвикване на повръщане. Стомашната промивка може да е показана, ако се извърши скоро след поглъщането или при симптоматични пациенти. Приложението на активен въглен може също да ограничи абсорбцията на активното вещество. Не се очаква да има полза от форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или обменно кръвопреливане. Не са известни специфични антидоти за венлафаксин.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти - АТС код: N06AX 16

Счита се, че механизмът на антидепресивното действие на венлафаксин при хора е свързан с потенцирането на невротрансмитерната активност в централната нервна система. Преклиничните изпитвания показваха, че венлафаксин и неговия главен метаболит О-дезметилвенлафаксин (ODV), са инхибитори на обратното захващане на серотонин и адреналин. Венлафаксин също така слабо потиска захващането на допамина.

Венлафаксина и активния му метаболит понижават β -адренергичния отговор както при остро (единична доза), така и при хронично приложение. Венлафаксин и ODV са много сходни по отношение на тяхното цялостно действие върху обратното захващане на невротрансмитерите и свързването към рецептори.

Венлафаксин на практика няма 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 употреба на други антидепресанти, като например антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови нежелани реакции.

Венлафаксин не инхибира моноаминооксидазата (MAO).

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

Големи депресивни епизоди

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

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



При второ по-дългосрочно проучване ефикасността на венлафаксин за превенция на рецидивиращи депресивни епизоди за 12-месечен период е установена в рамките на плацебо контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при възрастни пациенти с рецидивиращи големи депресивни епизоди, проследявани амбулаторно, които са се повлияли от лечение с венлафаксин (100 до 200 mg/дневно, на два приема дневно) при последния им епизод на депресия.

Социална фобия

Ефикасността на венлафаксин капсули с удължено освобождаване за лечение на социална фобия е установено в четири двойно слепи, 12-седмични, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания с паралелни групи и променлива доза на лекарствения продукт и едно двойно сляпо, 6-месечно, плацебо контролирано проучване с паралелни групи и фиксирана/променлива доза на медикамента при възрастни пациенти, проследявани амбулаторно. Пациентите получаваха от 75 до 225 mg венлафаксин /дневно. Нямаше данни за по-голяма ефективност при групата на 150 до 225 mg венлафаксин /дневно в сравнение с тази на 75 mg венлафаксин /дневно в рамките на 6-месечното проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Венлафаксин се метаболизира в голяма степен основно до активния метаболит О-дезметилвенлафаксин (ODV). Средният \pm SD плазмен полуживот на венлафаксин и ODV е съответно 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа. Равновесните концентрации на венлафаксин и ODV се достигат в рамките на 3 дни при перорална терапия с многократно приложение. Венлафаксин и ODV показват линейна кинетика при дози от 75 mg до 450 mg/дневно.

Абсорбция

Поне 92% от венлафаксин се абсорбират след единична перорална доза венлафаксин с незабавно освобождаване. Абсолютната бионаличност е 40% до 45% поради пресистемния метаболизъм. След приложение на венлафаксин с незабавно освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ODV настъпват за съответно за 2 и 3 часа. След приложение на венлафаксин капсули с удължено освобождаване пиковите плазмени концентрации на венлафаксин и ODV се достигат в рамките съответно на 5,5 часа и на 9 часа. Когато се прилагат еднакви дневни дози венлафаксин, било под формата на таблетка с незабавно освобождаване или на 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 ODV.

Разпределение

Венлафаксин и ODV в терапевтични концентрации се свързват в минимална степен с човешките плазмени белтъци (съответно 27% и 30%). Обемът на разпределение на венлафаксин в равновесно състояние е $4,4\pm 1,6$ L/kg след интравенозно приложение.

Метаболизъм

Венлафаксин претърпява значително метаболизиране в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* проучвания показват, че венлафаксин претърпява биотрансформация до основния си активен метаболит ODV 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 ODV (29%), конюгиран ODV (26%) или други второстепенни неактивни метаболити (27%). Средният \pm SD плазмен клирънс в равновесно състояние за венлафаксин и ODV 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 ODV.

CYP2D6 екстензивни/лоши метаболизатори

Плазмените концентрации на венлафаксин са по-високи при CYP2D6 лошите метаболизатори, отколкото при екстензивните метаболизатори. Тъй като общата експозиция (AUC) на венлафаксин и ODV е сходна при лошите и екстензивните метаболизатори, няма необходимост от различни дозови режими за тези две групи.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с Child-Pugh A (леко чернодробно увреждане) и Child-Pugh B (умерено изразено чернодробно увреждане), елиминационния полуживот на венлафаксин и ODV е удължен в сравнение с нормални лица. Пероралният клирънс както на венлафаксин, така и на ODV е намален. Забелязва се голяма степен на вариабилност между отделните индивиди. Данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане са ограничени (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти на диализа 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 ODV е удължен с около 142%, а клирънсът – понижен с около 56%. Необходима е адаптация на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане и при пациенти, чието състояние изисква хемодиализа (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Венлафаксин не е демонстрирал мутагенност при голям брой от *in vitro* и *in vivo* изследвания.

Проучванията относно репродуктивна токсичност при животни показват понижено тегло на новородените при плъхове, повишена честота на мъртвородените и повишена смъртност сред новородените през първите 5 дни от кърменето. Причината за тези смъртни случаи не е известна. Такива ефекти настъпват при доза 30 mg/kg/ден, което е 4 пъти повече от дневната доза при хора от 375 mg венлафаксин (на основа mg/kg). Дозата без подобен ефект е 1,3 пъти по-висока от дозата при хората. Потенциалният риск за хората не е известен.

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

37.5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:



Съдържание на капсулата:

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

Покритие:

Основен бутилиран метакрилат съполимер 12.5%

Капсулна обвивка:

Желатин
Титанов диоксид (E 171)

Масило:

Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (E1520)

75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

Хипромелоза
Амониев метакрилат съполимер (тип Б)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Основен бутил метакрилат съполимер 12.5%

Капсулна обвивка:

Желатин
Титанов диоксид (E 171)
Червен железен оксид (E172)

Масило:

Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (E1520)

150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Съдържание на капсулата:

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

Покритие:

Основен бутил метакрилат съполимер 12.5%

Капсулна обвивка:

Желатин



Титанов диоксид (E 171)
Еритрозин (E127)
Индигодин И (E132)

Мастило:
Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (E1520)

6.2 Несъвместимости
Неприложимо.

6.3 Срок на годност
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение
Съхранявайте при температура под 30 °C

6.5 Данни за опаковката
PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери
Опаковка от 28 и 98 капсули

Някои размери опаковки може да не са маркетират.

6.6 Указания за употреба и изхвърляне
Няма специални изисквания

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
LABORMED PHARMA S.A.
Splaiul Independentei, Nr. 319E, sector 6, Bucuresti
Румъния

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
НОПЕКАР 37,5 mg капсули с удължено освобождаване, твърди: 20080080
НОПЕКАР 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди: 20080081
НОПЕКАР 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди: 20080082

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
15/05/2008

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
23/11/2009

