

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ZANFEXA[®]/ЗАНФЕКСА 37,5 mg таблети

ZANFEXA[®]/ЗАНФЕКСА 50 mg таблети

ZANFEXA[®]/ЗАНФЕКСА 75 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Една таблета содржи 42,43 mg венлафаксин хидрохлорид (еквивалентен на 37,5 mg венлафаксин).

Експципенти со потврдено дејство: 42,84 mg лактоза монохидрат.

Една таблета содржи 56,57 mg венлафаксин хидрохлорид (еквивалентен на 50 mg венлафаксин).

Експципенти со потврдено дејство: 65,08 mg лактоза монохидрат.

Една таблета содржи 84,86 mg венлафаксин хидрохлорид (еквивалентен на 75 mg венлафаксин).

Експципенти со потврдено дејство: 85,67 mg лактоза монохидрат.

За целосната листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* таблети

Драпкасто-розови, тркалезни, биконвексни таблети со делбена линија на едната страна и со видливи дамки од пигментот.

Делбената линија е за да се олесни кршењето на таблетата и за полесно голтање, а не за делење на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на големи депресивни епизоди.

Превенција од повторно појавување на големите депресивни епизоди.

4.2 Дозирање и начин на примена

Големи депресивни епизоди

Препорачана почетна доза венлафаксин е 75 mg дневно, поделена во две дози (37,5 mg двапати на ден), земена со храна. Кај пациентите кај кои нема терапевтски одговор на иницијалната доза од 75 mg/ден, дозата може да се зголемува до максимална препорачана доза од 375 mg на ден. Зголемувањата на дозата може да се прават во интервал од 2 недели или повеќе. Ако е клинички потребно, поради интензитетот на симптомите, зголемувањата на дозата може да се прават и почесто, но не во интервал пократок од 4 дена.



Поради ризик од дозозависни несакани дејства, зголемувањето на дозата треба да се направи само по клиничка евалвација (видете го делот 4.4). Треба да се применува најниската ефективна доза.

Пациентите треба да се лекуваат доволно долго, обично неколку месеци или подолго. Докторот периодично треба да ја реevalвира корисноста од долготрајната терапија со венлафаксин. Долготрајната терапија, исто така, е соодветна за превенција од повторно појавување на големите депресивни епизоди. Во повеќето случаи препорачаната доза за превенција од повторно појавување на големите депресивни епизоди е иста како дозата за моменталната епизода.

Терапијата со антидепресиви треба да продолжи најмалку уште 6 месеци по ремисијата.

Постари пациенти

Не е потребно приспособување на дозата кај постари пациенти, базирано само на возраста. Секако, претпазливост е потребна кај постари лица (поради опасноста од постоење на бубрежна инсуфициенција и промени во невротрансмитерската осетливост и афинитет, кои настануваат со возраста). Треба да се применува најниската ефективна доза и пациентите треба внимателно да се следат при зголемување на дозата.

Деца/адолесценти на возраст под 18 години

Венлафаксинот не се препорачува за деца и за адолесценти.

Контролираните клинички испитувања кај деца и кај адолесценти со големи депресивни нарушувања не ја докажаа ефикасноста и не ја поддржуваат употребата на венлафаксин кај овие пациенти (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Ефикасноста и безбедноста на венлафаксин, за другите индикации, кај деца и кај адолесценти под 18-годишна возраст не се утврдени.

Намалена хепатална функција

Кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција, треба да се земе предвид редукција на дозата за 50 %. Поради интериндивидуални разлики во клиренсот, дозирањето треба да се одреди поединечно.

Ограничени се податоците кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција. Потребна е претпазливост како и редукција на дозата за повеќе од 50 %. Треба да се процени бенефицијата од терапијата во однос на потенцијалниот ризик од лекувањето на пациентите со тешка хепатална инсуфициенција.

Намалена бубрежна функција

Иако не е потребна промена на дозата кај пациенти со степен на гломеруларна филтрација помеѓу 30 – 70 ml/min., сепак е потребна претпазливост.

Кај пациенти на кои им е потребна дијализа и кај пациенти со сериозна бубрежна инсуфициенција (степен на гломеруларна филтрација помалку од 30 ml/min.), дозата треба да се намали за 50 %. Поради интериндивидуални разлики во клиренсот, дозирањето треба да се одреди поединечно.

Апстиненцијални симптоми при прекин на терапијата со венлафаксин

Нагло прекинување на терапијата треба да се избегнува. При прекинување на лекувањето со венлафаксин, дозата треба постепено да се намалува, во одреден период, најмалку 1 до 2 недели, со цел намалување на ризикот од појава на симптоми на прекин на терапијата (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Ако по намалувањето на дозата или по прекилот на лекувањето се појават симптоми коишто не се толерираат, терапијата треба да продолжи со претходно препишаната доза. Понатаму, докторот може да продолжи со намалување на дозата, но со помала стапка.

За перорална употреба.

Се препорачува таблетите венлафаксин да се земаат со храна, во исто време секој ден. Пациентите кои се лекуваат со таблети венлафаксин може да се префрлат на терапија со капсули со продолжено ослободување венлафаксин, со најблиска еквивалентна дневна доза. На пример, терапијата со таблети венлафаксин од 37,5 mg двапати на ден

може да се замени со терапија со капсули венлафаксин со продолжено ослободување од 75 mg, еднаш на ден.

Може да биде потребно приспособување на дозите.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на венлафаксин или на која било составна компонента на лекот наведена во делот б.1.
- Истовремена терапија со иререверзибилни инхибитори на моноаминооксидаза (МАОИ) е контраиндицирана поради ризик од серотонински синдром со симптоми како што се агитација, тремор, хипертермија итн. Терапијата со венлафаксин смее да започне најмалку 14 дена по прекинувањето на лекувањето со МАОИ.
- Најмалку 7 дена треба да поминат од прекинот на терапијата со венлафаксин до започнување на терапијата со иререверзибилен МАОИ (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од појава на суицидни мисли, самоповредување и на суицид (настани поврзани со суицид). Овој ризик постои сè додека не настане значителна ремисија на болеста. Бидејќи подобрувањето може да не се појави во првите неколку недели или подолго, од започнувањето на терапијата, пациентите треба да се следат сè додека не настане значително подобрување.

Генерално, клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да се зголеми во почетните стадиуми на оздравувањето.

Другите психијатриски состојби, за кои се препишува венлафаксин, исто така, можат да бидат придружени со зголемен ризик од појава на настани поврзани со суицид. Овие состојби можат да бидат истовремено присутни со големите депресивни растројства. Истите мерки на претпазливост важат и за овие пациенти.

Познато е дека пациентите со претходна историја на настани поврзани со суицид или оние кои имале суицидни идеи пред да започнат со терапија се изложени на поголем ризик од суицидни мисли/обиди и треба внимателно да се следат во текот на лекувањето.

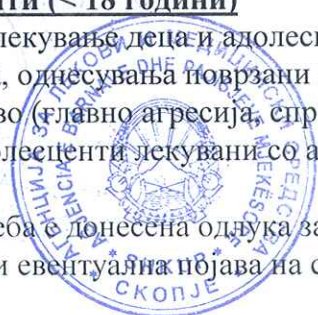
Мета-анализата на плацебо-контролирани клинички испитувања со антидепресиви, кај возрасни пациенти со психијатриски растројства, покажува поголем ризик од суицидно однесување кај пациенти под 25-годишна возраст кои примале антидепресиви, во однос на пациенти кои примале плацебо. Се препорачува постојано контролирање на сите пациенти (особено оние со поголем ризик) во тек на терапијата и при промена на дозата.

Пациентите (како и луѓето кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени за потребата од следење на состојбата поради клиничко влошување, суицидно однесување, суицидни мисли, необични промени во однесувањето и треба веднаш да го информираат докторот при појава на некој од симптомите.

Употреба кај деца и кај адолесценти (< 18 години)

Занфекса не треба да се користи за лекување деца и адолесценти под 18-годишна возраст. Во клиничките испитувања, однесувања поврзани со суицид (обид за суицид и суицидни мисли) и со непријателство (главно агресија, спротивставување и гнев) биле почесто забележани меѓу деца и адолесценти лекувани со антидепресиви, во споредба со групата третирана со плацебо.

Ако врз основа на клиничката потреба донесена одлука за лекување, пациентот треба внимателно да се контролира заради евентуална појава на суицидни симптоми. Нема



доволно долготрајни податоци за безбедноста на лекот во однос на растот, созревањето, когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Серотонински синдром

Како и другите серотонергични лекови, при лекување со венлафаксин може да се појави серотонински синдром – потенцијално животозагрозувачка состојба, особено при истовремена употреба со други лекови, како МАО-инхибитори, кои можат да дејствуваат на серотонергичните невротрансмитерски системи (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Серотонинскиот синдром може да се состои од промени во менталната состојба (агитација, халуцинации, кома), автономна нестабилност (тахикардија, лабилен крвен притисок, хипертермија), невромускулни промени (хиперрефлексија, нарушена координација) и/или од гастроинтестинални симптоми (гадење, повраќање, дијареја).

Глауком со тесен агол

При употреба на венлафаксин може да се појави мидријаза. Се препорачува редовна контрола на пациентите со зголемен интраокуларен притисок или со ризик од акутен глауком со тесен агол.

Крвен притисок

При употреба на венлафаксин, често се пријавени покачувања на крвниот притисок кои се дозозависни. Во некои постмаркетиншки случаи се пријавени и сериозни покачувања на притисокот за кои бил потребен итен третман. Сите пациенти треба внимателно да се прегледаат за висок крвен притисок, а постојната хипертензија треба да се исконтролира пред да се започне терапијата со венлафаксин. Крвниот притисок треба периодично да се проверува, особено при започнување на терапијата и при покачување на дозата. Претпазливост е потребна кај оние пациенти кај кои постојните болести може да се влошат од покачувањето на крвниот притисок, како на пример пациенти со срцева слабост.

Срцева фреквенција

Може да се појави забрзување на срцевата работа, особено при повисоки дози.

Претпазливост е потребна кај оние пациенти кај кои постојните болести може да се влошат од забрзувањето на срцевата работа.

Заболувања на срцето и ризик од аритмија

Венлафаксин не е испитуван кај пациенти кои во скоро време имале инфаркт на миокардот или нестабилна срцева болест. Затоа, кај овие пациенти е потребна претпазливост. Во постмаркетиншките искуства се пријавени случаи на фатална срцева аритмија при примена на венлафаксин, особено при предозирање. Треба да се процени бенефицијата од терапијата во однос на потенцијалниот ризик од лекувањето, пред да се препише венлафаксин кај пациенти со висок ризик од сериозна срцева аритмија или QTc-пролонгација (видете го делот 5.1).

Конвулзии

При лекување со венлафаксин може да се појават конвулзии. Како и сите антидепресиви, венлафаксин треба да се воведува со претпазливост кај пациенти со претходна историја на конвулзии и тие пациенти треба внимателно да се следат. При појава на конвулзии терапијата треба да се прекине.

Хипонатриемија

При лекување со венлафаксин може да се појави хипонатриемија и/или синдром на несоодветна секреција на АДХ. Почесто се пријавени од исирпени или дехидрирани пациенти (на кои им е намален волуменот на течности). Постари пациенти, пациенти кои примаат диуретици, како и пациенти на кои им е намален волуменот на течности имаат поголем ризик од настанување на синдромот.

Крвавење

Лековите кои го инхибираат преземањето на серотонинот може да доведат и до намалување на функцијата на тромбоцитите. Ризикот од крвавење на кожата, слузокожата, вклучувајќи и ГИТ-хеморагија, може да биде зголемен кај пациенти кои примаат венлафаксин. ССРИ/СНРИ може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (видете ги деловите 4.6, 4.8). Како и со другите серотонински риаптејк-инхибитори, венлафаксин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти предиспонирани на крвавење, вклучувајќи и пациенти кои примаат антикоагулантна терапија и инхибитори на тромбоцитите.

Серумски холестерол

Во плацебо-контролирани клинички испитувања кои траеле најмалку 3 месеци се пријавени клинички важни покачувања на серумскиот холестерол и тоа кај 5,3 % од пациентите третирани со венлафаксин и кај 0,0 % од пациентите кои примале плацебо. При долготрајна терапија треба да се земе предвид мерење на серумскиот холестерол.

Истовремена примена со лекови за намалување на телесната тежина

Безбедноста и ефикасноста на венлафаксин во комбинација со средства за намалување на телесната тежина, вклучувајќи и фентермин, не е потврдена. Истовремената примена на венлафаксин со средства за намалување на телесната тежина не се препорачува. Венлафаксин не е индициран за намалување на телесната тежина, ни како монотерапија ни во комбинација со други лекови.

Манија/хипоманија

Манија/хипоманија може да се појави кај мал број пациенти со нарушувања на расположението, кои примаат антидепресиви, вклучувајќи и венлафаксин. Како и другите антидепресиви, венлафаксин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со претходна или со фамилијарна историја на биполарни растројства.

Агресивност

Кај мал број пациенти кои примаат антидепресиви, вклучувајќи и венлафаксин, може да се појави и агресивност. Пријавена е при започнување со терапијата, при промена на дозата и при прекин на терапијата. Како и другите антидепресиви, венлафаксин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со претходна историја на агресија.

Симптоми при прекинување на терапијата

Симптомите коишто се појавуваат при прекин на терапијата се чести, особено ако прекинувањето е нагло (видете го делот 4.8). Во клиничките испитувања, несакани настани при прекинување на терапијата се појавиле кај 35 % од пациентите кои примале венлафаксин и кај 17 % од пациентите кои примале плацебо. Ризикот од појава на овие симптоми зависи од неколку фактори, вклучувајќи го времетраењето на терапијата, висината на дозата во тек на терапијата, како и стапката на намалување на дозата.

Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија), нарушување на спиењето (инсомнија и интензивни сониспта), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет. Обично се појавуваат во првите неколку денови по прекинувањето на терапијата, но многу ретко се пријавени и од пациенти кои ненамерно пропуштиле доза. Овие симптоми се самоограничувачки и обично се повлекуваат во текот на 2 недели, иако кај некои индивидуи може да траат и подолго (2 – 3 месеци или подолго). Затоа, се препорачува дозата постепено да се намалува во период од неколку недели или месеци, според потребата на пациентот (видете го делот 4.2).

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на венлафаксин била поврзана со појава на акатизија, карактеризирана со субјективен непријатен/загрижувачки немир и потреба за почесто движење со

неможност за мирно седење или за стоење. Веројатноста за појава на овој немир е поголема во првите неколку недели од терапијата. Покачувањето на дозата кај пациентите кои ги имаат овие симптоми може да биде штетно.

Сува уста

Кај 10 % од пациентите кои примале венлафаксин е пријавена појава на сува уста. Ова може да го зголеми ризикот од кариес и на пациентите треба да им се нагласи да внимаваат на денталната хигиена.

Дијабетес

ССРИ како и венлафаксинот може да го попречат дејствувањето на антидијабетичните лекови. Затоа, може да е потребно да се промени дозата на лековите за контрола на дијабетесот.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (ССРИ)/инхибитори на повторното преземање на серотонин норепинефрин (СНРИ) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете го делот 4.8). Имало извештаи за долготрајна сексуална дисфункција, при што симптомите продолжиле и покрај прекинувањето на терапијата со ССРИ/СНРИ.

Интеракции со лабораториски анализи

Лажно позитивни тестови на уринарен скрининг за фенциклидин и за амфетамин биле пријавени кај пациенти кои земале венлафаксин. Ова се должи на недостигот на специфичност на скрининг-тестовите. Лажно позитивни резултати од тестот може да се очекуваат за неколку дена по прекилот на терапијата со венлафаксин. Тестовите за потврдување, на пример, гасна хроматографија/масена спектрометрија, ќе направат разлика меѓу венлафаксин од фенциклидин и амфетамин.

Интолеранција на лактоза

Пациентите со херeditарни проблеми на интолеранција на галактоза, недостаток на лактаза или со малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на таблета, што е суштински „без натриум“.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

МАО-инхибитори (МАОИ)

Ирверзибилни неселективни МАОИ

Венлафаксин не смее да се употребува во комбинација со ирверзибилни неселективни МАОИ.

Терапијата со венлафаксин смее да започне најмалку 14 дена по прекилот на лекувањето со МАОИ. Треба да поминат најмалку 7 дена од прекилот на терапијата со венлафаксин до започнувањето на терапијата со ирверзибилен МАОИ (видете го делот 4.4 и 4.5).

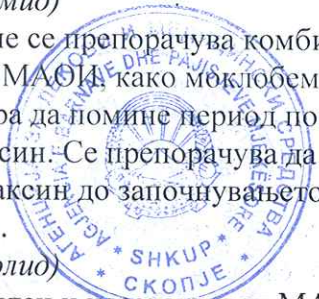
Реверзибилни селективни МАОИ (моклобемид)

Поради ризик од серотонински синдром, не се препорачува комбинација на венлафаксин со реверзибилни селективни МАОИ како моклобемид.

По терапијата со реверзибилен МАОИ мора да помине период пократок од 14 дена пред да се започне терапијата со венлафаксин. Се препорачува да поминат најмалку 7 дена од прекилот на терапијата со венлафаксин до започнувањето на терапијата со реверзибилен МАОИ (видете го делот 4.4).

Реверзибилни неселективни МАОИ (линезолид)

Антибиотикот линезолид е слаб реверзибилен и неселективен МАОИ и не треба да се дава на пациенти кои примаат венлафаксин (видете го делот 4.4).



Сериозни несакани дејства биле пријавени кај пациенти кај кои терапијата со венлафаксин е иницирана непосредно по прекилот на терапијата со МАО-инхибитори, или, пак, кога МАО-инхибиторите се иницирани набрзо по прекилот на терапијата со венлафаксин. Овие реакции вклучуваат тремор, миоклонус, дијафореза, наузеја, повраќање, црвенило, вртоглавица и хипертермија, што се симптоми слични на невролептичен малигнен синдром, потоа конвулзии и смрт.

Серотонински синдром

Како и со другите серотонергични лекови, серотонински синдром може да се појави при земање венлафаксин, особено при истовремена употреба со други лекови кои дејствуваат на серотонергичниот невротрансмитерски систем (триптани, ССРИ, СНРИ, литиум, сибутрамин, трамадол или кантарион – *Hypericum perforatum*), со лекови кои го нарушуваат метаболизмот на серотонин (вклучувајќи МАОИ) или со серотонински прекурзори (суплементи на триптофан).

Ако, сепак, е потребна терапија со венлафаксин и со ССРИ, СНРИ или со агонисти на серотонинските рецептори (триптан), се препорачува внимателно следење на пациентот, особено при започнување со терапијата и при промена на дозата.

Истовремена примена на венлафаксин и серотонински прекурзори (како суплементи на триптофан) не се препорачува (видете го делот 4.4).

ЦНС активни супстанции

Ризикот од употреба на венлафаксин во комбинација со други ЦНС активни супстанции не е систематично евалвиран. Последователно, претпазливост е потребна кога венлафаксин се зема во комбинација со други ЦНС активни супстанции.

Етанол

Венлафаксинот не доведува до потенцирање на нарушувањата на менталните и на моторните способности, предизвикани од етанол. Како и при примена на сите други лекови кои дејствуваат на ЦНС, пациентите треба да бидат советувани да избегнуваат употреба на алкохол додека примаат венлафаксин.

Лекови што го продолжуваат QT-интервалот

Ризикот од продолжување на QT-интервалот и/или од вентрикуларни аритмии (на пример, TdP) се зголемува со истовремена употреба на други лекови што го продолжуваат QTc-интервалот. Истовремената употреба на таквите лекови треба да се избегнува (видете го делот 4.4).

Соодветните класи вклучуваат:

- класа Ia и III антиаритмици (на пример, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некои антипсихотици (на пример, тиоридазин);
- некои макролиди (на пример, еритромицин);
- некои антихистаминици;
- некои кинолонски антибиотици (на пример, моксифлоксацин).

Горенаведената листа не е исцрпна; треба да се избегнуваат и други лекови за коишто е познато дека го зголемуваат QT-интервалот.

Дејството на другите лекови врз дејството на венлафаксин

Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор)

Фармакокинетска студија со кетоконазол кај CYP2D6 екстензивни (ЕМ) и кај слаби метаболизери (ПМ) резултирала со повисока AUC на венлафаксин (70 % и 21 % во CYP2D6 ПМ и ЕМ субјекти, респективно) и О-дезметилвенлафаксин (33 % и 23 % во CYP2D6 ПМ и ЕМ субјекти, респективно) по употреба на кетоконазол.

Истовремена употреба на CYP3A4 инхибитори (атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, посаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, сакинавир, телитромицин) и венлафаксин може да го зголеми нивото на



венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин. Затоа потребна е претпазливост ако во терапијата на пациентот има истовремено и CYP3A4 инхибитор и венлафаксин.

Дејството на венлафаксин врз дејството на другите лекови

Литиум

При истовремена примена на венлафаксин и литиум може да се појави серотонински синдром (видете го делот *Серотонински синдром*).

Дијазепам

Венлафаксин не дејствува на фармакокинетиката и на фармакодинамиката на дијазепамот и на неговиот активен метаболит дезметилдијазепам. Дијазепам не дејствува на фармакокинетиката на венлафаксинот и на О-дезметилвенлафаксин. Не е познато дали постои фармакокинетска и/или фармакодинамска интеракција со другите бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин не дејствува на фармакокинетиката на имипрамин и на 2-ОН-имипрамин. Постои дозозависно зголемување на AUC на 2-ОН-имипрамин за 2,5 до 4,5 пати, кога се употребува венлафаксин во доза од 75 mg до 150 mg дневно. Имипрамин не дејствува на фармакокинетиката на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин. Клиничката важност на оваа интеракција не е позната. Потребна е претпазливост при истовремена употреба на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Фармакокинетска студија со халоперидол покажала намалување на вкупниот орален клиренс за 42 %, зголемување на AUC за 70 %; зголемување на C_{max} за 88 %, но не предизвикала промени во полувремето на елиминација на халоперидол.

Ова треба да се земе предвид кај пациенти кои се лекуваат истовремено со халоперидол и венлафаксин. Клиничката важност на оваа интеракција не е позната.

Рисперидон

Венлафаксин го зголемува AUC на рисперидон за 50 %, но не го менува значително фармакокинетскиот профил на рисперидон плус 9-хидроксирисперидон. Клиничката важност на оваа интеракција не е позната.

Метопролол

Истовремената употреба на венлафаксин и метопролол, кај здрави волонтери, во фармакокинетска студија за интеракции, резултирала со зголемување на плазма-концентрациите на метопрололот за приближно 30 – 40 %, без промена на плазма-концентрациите на активниот метаболит – α -хидроксиметопролол. Клиничката важност на овој пронајдок кај хипертензивни пациенти не е позната. Метопрололот не дејствува на фармакокинетиката на венлафаксин или на неговиот активен метаболит О-дезметилвенлафаксин. Потребна е претпазливост при истовремена употреба на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

Фармакокинетска студија со индинавир покажала намалување на AUC за 28 % и намалување на C_{max} за 36 % за индинавир. Индинавир не ја променил фармакокинетиката на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин. Клиничката важност на оваа интеракција не е позната.

Лекови метаболизирани од цитохром P450 изоензими

Студии *in vivo* покажуваат дека венлафаксин е релативно слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не ги инхибирал CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин) и CYP2C9 (tolbutamide) или CYP2C19 (дијазепам) *in vivo*.

Орални контрацептиви

Во постмаркетиншкото искуство била пријавена несакана бременост кај пациентки кои земале орални контрацептиви додека употребувале венлафаксин. Нема јасни докази

дека овие бремености се резултат на интеракцијата со венлафаксин. Не е спроведена студија за интеракција со хормонални контрацептиви.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Нема доволно податоци за примената на венлафаксин кај бремени жени. Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3).

Потенцијалниот ризик кај луѓето не е познат. Венлафаксинот може да се применува во бременоста само ако се очекува дека користа од терапијата ќе го надмине потенцијалниот ризик.

Податоците од опсервациони студии укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2-пати) за постпартална хеморагија по експозиција на ССРИ/СНРИ во текот на последниот месец од бременоста (видете ги деловите 4.4, 4.8). Како и при примена на другите серотонински риаптејк-инхибитори (ССРИ/СНРИ), симптоми на прекин на терапијата може да се појават кај новороденчиња кога венлафаксин се користи до или кратко пред раѓањето. Некои новороденчиња кои биле изложени на венлафаксин во третиот триместар од бременоста добиле компликации поради коишто било потребно хранење преку цевка, поддршка на респираторната функција или продолжена хоспитализација. Овие компликации се појавуваат веднаш по раѓањето.

Кај новороденчиња чии мајки користеле ССРИ/СНРИ во доцната бременост може да се појават следните симптоми: иритабилност, тремор, хипотонија, константно плачење, тешкотии при хранењето и тешкотии со спиењето. Во повеќето случаи овие компликации се забележани веднаш по раѓањето или по 24 часа.

Лактација

Венлафаксин и неговиот активен метаболит се излучуваат во мајчиното млеко. Ризикот за доенчето не може да биде исклучен. Затоа, треба да се донесе одлука дали да се продолжи/прекине со доенењето или да се продолжи/прекине со терапијата, земајќи ја предвид користа од доенењето за новороденчето и користа од терапијата за мајката.

Фертилност

Намалување на плодноста е забележано во една студија во којашто машки и женски стаорци биле изложени на О-десметилвенлафаксин. Не е позната релевантноста на овој наод за луѓето (видете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Секој психоактивен лек може да го наруши расудувањето, мислењето или моторните способности. Поради тоа, пациентите треба да бидат предупредени да бидат претпазливи при возење или при ракување со опасни машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавени ($> 1/10$) несакани реакции во клиничките студии биле: гадење, сува уста, главоболка и потење (вклучувајќи и ноќно потење).

Несаканите реакции се наброени по органски системи и по фреквенција.

Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$), не многу чести ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), со непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Систем	Многу	Чести	Не многу	Ретки	Многу ретки	Непозната
--------	-------	-------	----------	-------	-------------	-----------

	чести		чести		фреквенција
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем				Агранулоцитоза*, апластична анемија*, панцитопенија*, неутропенија*	Тромбоцитопенија,
Нарушувања на имунолошкиот систем				Анафилактична реакција*	
Нарушувања на ендокриниот систем				Синдром на неадекватно лачење на антидиуретичниот хормон*	Покачено ниво на пролактин во крвта*
Нарушувања на срцето и васкуларни нарушувања		Тахикардија, палпитации*		<i>Torsade de pointes</i> *, вентрикуларна тахикардија*, вентрикуларна фибрилација, продолжување на QT-интервалот (видливо на ЕКГ)*	
Васкуларни нарушувања		Хипертензија, вазодилатација (вцрвенување)	Ортостатска хипотензија, хипотензија*		
Нарушувања на увото и на лабиринтот		Тинитус*			Вертиго
Нарушувања на окото		Визуелни нарушувања, мидријаза, нарушување на акомодацијата вклучувајќи и заматен вид		<i>Глауком со тесен агол</i> *	
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење, ксеростомија, констипација	Повраќање, дијареја*	Гастроинтестинално крвање	Панкреатитис*	
Хепатобилијарни			Абнормалн	Хепатитис*	



нарушувања			и резултати од хепаталните анализи*			
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација		Астенија, замор, грозница*			Крвавење од мукозите*	
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		Намален апетит		Хипонатриемија*		
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на конективните ткива				Рабдомиолиза*		
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица, главоболка* ^в , седација	Акатизија*, тремор, парестезии, дисгеузија	Синкопа, миоклонус, нарушена координација* и рамнотежа*, дискинезија*	Невролептичен малигнен синдром (НМС)*, серотонински синдром*, конвулзии, дистонија*	Тардивна дискинезија*	
Психијатриски нарушувања	Инсомнија	Конфузија*, деперсонализација*, абнормални сонисшта, нервоза, намалено либидо, агитација*, аноргазмија	Манија, хипоманија, халуцинации, дереализација, абнормален оргазам, апатија, бруксизам*	Делириум		суицидни идеи и однесување ^а , агресија ^б
Ренални нарушувања		Нарушено мокрење, задршка на урината, полакиурија*	Уринарна инконтиненција*			
Нарушувања на репродуктивните органи и на дојките		Менорагија*, метрорагија*, нарушување на ејакулацијата, еректилна дисфункција				Постпартална хеморагија ^г
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања		Диспнеја*, зевање		Интерстицијална пневмонија*, пулмонална еозинофилија*		



Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Потење* (нокно потење)	Исип, чешање*	Ангоедем*, уртикарија*, Фотосензитивна реакција, екхимози, алопеција*	Мултиформен еритем*, токсична епидермална некролиза*, Stevens-Johnson-ов синдром*		
Испитувања		Покачено ниво на холестерол от во крвта, зголемување на телесната тежина, намалување на телесната тежина			Продолжено време на крвање	

* Несакани ефекти утврдени во постмаркетиншкиот период

а) Случаи на суицидни идеи и на суицидно однесување се пријавени за време на терапија со венлафаксин или набрзо по прекин на терапијата (видете го делот 4.4).

б) Видете го делот 4.4

в) Од вкупните клинички испитувања, инциденцата на главоболка била слична при употреба на венлафаксин и при употреба на плацебо.

г) Ова несакано дејство е пријавено за терапевтската група ССРИ/СНРИ (видете ги деловите 4.4, 4.6).

Прекин на лекувањето со венлафаксин

Прекинувањето на терапијата со венлафаксин (особено ако е нагло) често доведува до апстиненцијални симптоми. Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија), нарушување на спиењето (инсомнија и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка, симптоми слични на грип. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, самоограничувачки, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет. Затоа, се препорачува дозата постепено да се намалува во период од неколку недели или месеци, според потребата на пациентот (видете го делот 4.2 и 4.4).

Педијатриски пациенти

Генерално, безбедносниот профил на венлафаксин (од плацебо-контролирани студии) кај деца и кај адолесценти (на возраст од 6 до 17 години) бил сличен како и кај возрасните. Намален апетит, губење на телесната тежина, зголемен крвен притисок, зголемен серумски холестерол биле забележани исто како и кај возрасните (видете го делот 4.4).

Во педијатриските клинички студии биле забележани суицидни идеи. Имало повеќе пријави за непријателство и за самоповредување, особено кај големите депресивни нарушувања. Кај педијатриските пациенти се забележани следните несакани реакции: абдоминална болка, агитација, диспепсија, екхимози, епистаксис, мијалгија.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и

Методиј“, бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Од постмаркетиншките искуства, предозирање со венлафаксин било пријавено претежно во комбинација со алкохол и/или со други лекови. Најчесто пријавени нарушувања при предозирање се тахикардија, промени во нивото на свест (од сомноленција до кома), мидријаза, конвулзии и повраќање. Други пријавени нарушувања вклучуваат промени во ЕКГ (на пример пролонгирање на QT-интервалот, блок на гранка, пролонгирање на QRS-сегментот), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, хипотензија, вртоглавица и смрт.

Направена е ретроспективна анализа во која е одредувана честотата на смрт поради предозирање со различни антидепресиви. Според резултатите на анализата, зачестеноста на смртта поради предозирање со венлафаксин е поголема во однос на ССРИ, но помала во однос на трицикличните антидепресиви.

Епидемиолошките студии покажале дека кај пациентите третирани со венлафаксин има поголем ризик од суицидни мисли/идеи во однос на пациентите третирани со ССРИ.

Третман

Општа супортивна и симптоматска терапија, следење на срцевиот ритам и на виталните знаци. Кога постои ризик од аспирација, не е препорачливо индуцирано повраќање. Гастричната лаважа може да биде индицирана само ако се врши веднаш по ингестијата или кај симптоматските пациенти. Примената на активен јаглен, исто така, може да ја ограничи апсорпцијата на активната супстанција. Форсирана диуреза, дијализа, хемоперфузија и хемодијализа не би биле од корист. Не се познати специфични антитоти за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

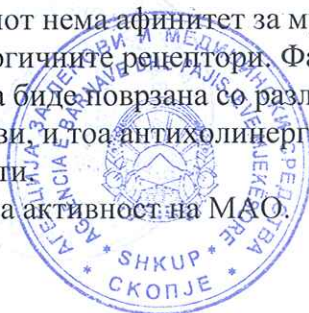
Фармакотерапевтска група: антидепресиви, други антидепресиви.
АТС-код: N06A X16.

Механизмот на антидепресивната активност на венлафаксинот кај луѓето е поврзан со потенцирање на невротрансмитерската активност во централниот нервен систем. Претклиничките студии покажале дека венлафаксинот и неговиот главен метаболит – О-дезметилвенлафаксин (ОДВ), се инхибитори на серотонинскиот и на норадреналинскиот *reuptake*. Венлафаксинот го инхибира и допаминскиот *reuptake*. Венлафаксинот и неговиот главен метаболит го намалуваат бета-адренергичниот одговор кај животните по акутна (еднократна) и хронична апликација.

Венлафаксинот и ОДВ се покажале еквивалентни во однос на нивната севкупна активност на невротрансмитерскиот *reuptake* и на врзувањето за рецепторите.

Кај стаорци, *in vitro*, венлафаксинот нема афинитет за мускаринските, холинергичните, H_1 -хистаминските или α_1 -адренергичните рецептори. Фармаколошката активност врзана за овие рецептори може да биде поврзана со различни несакани ефекти, како и кај другите антидепресивни лекови, и тоа антихолинергични, седативни и кардиоваскуларни несакани ефекти.

Венлафаксинот нема инхибиторна активност на MAO.



Студиите *in vitro* открија дека венлафаксин нема афинитет за опијатните или за бензодиазепинските сензитивни рецептори.

Големи депресивни епизоди

Ефикасноста на венлафаксин во лекување на големи депресивни епизоди во дози и до 375 mg дневно е беше докажана во пет рандомизирани, двојно слепи, плацебо-контролирани, краткотрајни студии со времетраење од 4 до 6 недели.

Во друга 12 месечна, двојно слепа, плацебо контролирана студија утврдена е ефикасноста на венлафаксин во лекување на рекурентни големи депресивни епизоди во дози од 100 до 200 mg дневно поделено во две дози кај пациенти кои влегле во ремисија после последната депресивна епизода лекувајќи се со венлафаксин.

Срцева електрофизиологија

Во посветена темелна QTc-студија кај здрави доброволци, венлафаксинот не го продолжил QT-интервалот во која било клинички релевантна мера во дози поголеми од терапевтската доза од 450 mg/ден (дадена како 225 mg двапати дневно). Сепак, пријавени се постмаркетиншки случаи на пролонгирање на QTc/TdP и вентрикуларна аритмија, особено при предозирање или кај пациенти со други ризични фактори за продолжување на QTc/TdP (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Венлафаксинот добро се ресорбира и поминува низ екстензивен *first-pass* метаболизам.

Дистрибуција

Плазматските концентрации на венлафаксинот и на ОДВ, генерално, корелираат со дозата. Венлафаксинот и ОДВ се 27 % и 30 % врзани за плазматските протеини, соодветно.

Метаболизам

Венлафаксинот екстензивно се метаболизира во хепарот. ОДВ е главниот активен метаболит на венлафаксинот.

Елиминација

ОДВ, другите помалку застапени метаболити на венлафаксинот и на неметаболизираниот венлафаксин се екскретираат примарно преку бубрезите.

Полуживотот на венлафаксинот и на ОДВ изнесува приближно 5 и 11 часа, соодветно.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Студиите со венлафаксин направени кај стаорци и кај глувци не покажале докази за карциногенеза. Во голем број *in vitro* и *in vivo* тестови венлафаксинот не покажал мутагени својства.

Во студии направени кај стаорци венлафаксинот предизвикал намалување на тежината на малденчињата, зголемен процент на мртвородени младенчиња и зголемена смртност кај младенчињата во првите 5 дена од лактацијата. Причината за ова не е позната. Овие несакани ефекти се појавиле при употреба на 30 mg/kg дневно, 4 пати повисока доза од дозата за луѓе којашто е 375 mg. Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Намалување на плодноста е забележано во студија во којашто стаорци, мажјаци и женки, биле изложени на дејството на главниот метаболит на венлафаксинот во доза којашто била приближно 2 – 3 пати поголема од дозата за луѓе (375 mg/ден).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Натриум скробен гликолат
Колоиден силициум диоксид, безводен
Магнезиум стеарат
Железо оксид жолт (E172)
Железо оксид црвен (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

Не треба да се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Посебни мерки на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

Лекот треба да се чува на надвор од дофат на деца !

6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Блистер пакување (Al/PVC/TE/PVDC фолија)
30 таблети во блистер (3 x 10), во кутија (Занфекса 37,5 mg)
30 таблети во блистер (2 x 15), во кутија (Занфекса 50 mg, 75 mg)

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки не се потребни. Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА



10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2021 г.

