

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ZANFEXA® XR/ЗАНФЕКСА XR

37,5 mg; 75 mg или 150 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

2. КВАЛТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Zanfexa XR/Занфекса XR 37,5 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

Една капсула содржи 42,50 mg венлафаксин хидрохлорид еквивалентен на 37,5 mg венлафаксин.

Експципенти со потврдено дејство: 46.59 mg сахароза, боја црвена Ponceau 4R (E124) (види дел 4.4.)

Zanfexa XR/Занфекса XR 75 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

Една капсула содржи 85,00 mg венлафаксин хидрохлорид еквивалентен на 75 mg венлафаксин.

Експципенти со потврдено дејство: 93.10 mg сахароза, боја портокалова FCF (E110). (види дел 4.4.)

Zanfexa XR/Занфекса XR 150 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

Една капсула содржи 170,00 mg венлафаксин хидрохлорид еквивалентен на 150 mg венлафаксин.

Експципенти со потврдено дејство: 186.20 mg сахароза, боја портокалова FCF (E110). (види дел 4.4.)

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* капсула со продолжено ослободување, тврда

Zanfexa XR/Занфекса XR 37,5 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

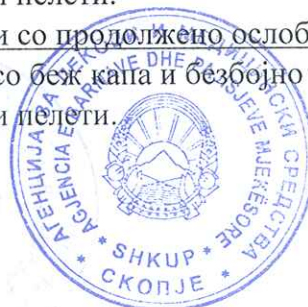
Тврда желатинска капсула, големина 3, со портокалова капа и безбојно транспарентно тело, исполнета со бели до слабо-жолтеникави пелети.

Zanfexa XR/Занфекса XR 75 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

Тврда желатинска капсула, големина 1, со жолта капа и безбојно транспарентно тело, исполнета со бели до слабо-жолтеникави пелети.

Zanfexa XR/Занфекса XR 150 mg капсули со продолжено ослободување, тврди

Тврда желатинска капсула, големина 0, со беж капа и безбојно транспарентно тело, исполнета со бели до слабо-жолтеникави пелети.



1

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување на големи депресивни епизоди.

Превенција на повторно појавување на големите депресивни епизоди.

Лекување на генерализирано анксиозно нарушување.

Лекување на социјално анксиозно нарушување.

Лекувањена панично нарушување, со или без агорафобија.

4.2 Дозирање и начин на примена

Големи депресивни епизоди

Препорачана почетна доза венлафаксин со продолжено ослободување е 75 mg, еднаш дневно. 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 интервали од 2 недели или повеќе. Ако е потребно, поради интензитетот на симптомите, зголемувањата на дозата може да се прават и почесто, но не во интервали пократки од 4 дена.

Поради ризик од дозозависни несакани дејства, зголемувањето на дозата треба да се направи само по клиничка евалуација на состојбата на болниот (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 реevalуира 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.

Генерализирано анксиозно растројство

Препорачна почетна доза за венлафаксин со продолжено ослободување е 75 mg еднаш дневно. Максимална дневна доза е 225 mg еднаш дневно. Зголемувања на дозата може да се направат во временски интервали од најмалку 2 недели.

Дозата може да биде зголемена по клиничка евалуација поради можноста од појава на несакани ефекти коишто се поврзани со зголемување на дозата (видете го делот 4.4). Треба да се одржува најниската ефективна доза.

Пациентите треба да ја примаат терапијата доволно долго време, да бидат редовно контролирани од доктор.

Социјално анксиозно растројство

Препорачна почетна доза за венлафаксин со продолжено ослободување е 75 mg еднаш дневно. Нема доказ дека повисоките дози подобро дејствуваат за лекување на ова заболување, но сепак кај одреден број пациенти може да има подобар тераписки одговор со повисоки дози до 225 mg еднаш дневно. Зголемувања на дозата може да се направат во временски интервали од најмалку 2 недели.

Дозата може да биде зголемена само по клиничка евалуација поради можноста од појава на несакани ефекти поврзани со дозата (видете го делот 4.4). Треба да се одржува најниската ефективна доза.

Пациентите треба да ја примаат терапијата доволно долго време, најчесто неколку месеци или подолго и да бидат редовно контролирани од доктор.

Панично растројство

За оваа индикација препорачаната почетна доза венлафаксин со продолжено ослободување е 37,5 mg еднаш дневно во траење од 7 дена. Потоа дозата треба да се зголеми на 75 mg дневно. Понатаму, зависно од терапискиот одговор, дозата може да се зголемува до 225 mg еднаш дневно во временски интервали од најмалку 2 недели.

Дозата може да биде зголемена само по клиничка евалуација поради можност од појава на несакани ефекти поврзани со дозата (видете го делот 4.4). Треба да се одржува најниската ефективна доза.

Пациентите треба да ја примаат терапијата доволно долго време обично неколку месеци или подолго и да бидат редовно контролирани од доктор.

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 докажале 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 други индикации, кај деца и кај адолесценти под 18-годишна возраст не се утврдени.

Пациенти со нарушена хепатална функција

Кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција треба да се земе предвид редукација на дозата за 50 %. Поради интер-индивидуални разлики во клиренсот, дозирањето треба да се одреди поединечно за секој пациент.

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

Пациенти со нарушена 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 интер-индивидуални разлики во клиренсот, дозирањето треба да се одреди поединечно за секој пациент.

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, од 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). Сепак, временскиот период потребен за намалување и количината за која дозата ќе се намали може да зависи од дозата, времетраењето на терапијата и самиот пациент. Кај некои пациенти, можеби ќе треба да се направи прекинување многу постепено во текот на неколку месеци или подолго. Ако по намалувањето на дозата или по прекино на лекувањето се појават симптоми коишто не се толерираат, терапијата треба да продолжи со претходно препишаната доза. Понатаму, докторот може да продолжи со постепено намалување на дозата.

Начин на примена



За перорална употреба.

Се препорачува капсулите венлафаксин да се земаат со храна, во исто време секој ден. Капсулите мора да се проголтаат цели, со течност, и не смее да се двојат, дробат, цвакаат или раствораат.

Пациентите кои се лекуваат со венлафаксин таблети може да се префрлат на терапија со венлафаксин капсули со продолжено ослободување, со најблиската еквивалентна дневна доза. На пример, терапијата со венлафаксин таблети од 37,5 mg двапати на ден може да се замени со терапија со венлафаксин капсули со продолжено ослободување од 75 mg, еднаш на ден. Може да биде потребно индивидуално приспособување на дозите.

Венлафаксин капсулите со продолжено дејство содржат сфероидни гранули во кои се содржи активната супстанца која постепено се ослободува во дигестивниот тракт. Овие сфероидни гранули се елиминираат и може да бидат забележани во фецесот на пациентот.

4.3 Контраиндикации

Пресетливост на венлафаксин или на која било помошна состојка на лекот наведена во делот 6.1.

Истовремена терапија со иререверзибилни инхибитори на моноаминооксидаза (МАОИ) е контраиндицирана поради ризик од серотонински синдром со симптоми како што се агитација, тремор и хипертермија. Терапијата со венлафаксин смее да започне најмалку 14 дена по прекинувањето на лекувањето со иререверзибилен МАОИ.

Најмалку 7 дена треба да поминат од прекилот 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 суицидални мисли, мисли за самоповредување и 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 присутни истовремено со мајорното депресивно растројство, затоа 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 за суицид и треба внимателно да се следат во текот на лекувањето.

Една мета-анализа на плацебо-контролирани клинички испитувања со антидепресиви, кај возрасни пациенти со психијатриски растројства кои примале антидепресиви покажува поголем ризик од суицидно однесување во однос на пациенти под 25-годишна возраст кои примале плацебо.

Се препорачува постојано контролирање на сите пациенти (особено оние со поголем ризик) особено при започнување на терапијата и при промена на дозата. Пациентите (како и луѓето кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени од потребата за 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 XR 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 е донесена одлука за лекување, пациентот треба внимателно да се контролира заради евентуална појава на суицидни симптоми. Нема доволно податоци за безбедноста на долготрајната употреба на лекот и неговото влијание на растот, созревањето, когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Серотонински синдром

Како и при употреба на други серотонергични лекови, така и при лекување со венлафаксин може да се појави потенцијално живото-загрозувачки серотонински синдром или реакција слична на Невролептичен Малиген Синдром, особено при истовремена употреба на други серотонергични лекови, (вклучувајќи триптани, ССРИ, СНРИ, амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион [*Hypericum perforatum*], фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), со лекови кои делуваат на метаболизмот на серотонинот (како што се МАО-инхибиторите, на пр. метиленско сино), или други антипсихотици или други допамински антагонисти (видете 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотонинскиот синдром може да вклучуваат: промени во менталната состојба (агитација, халуцинации, кома), автономна нестабилност (тахикардија, лабилни [неочекувани, флукуирачки] промени на крвниот притисок, хипертермија), невромускуларни аберации (хиперрефлексија, нарушена координација) и/или гастроинтестинални симптоми (гадење, повраќање, дијареја). Серотонинскиот синдром во својата најтешка форма може да наликува на НМС кој вклучува хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност со можни рапидни, флукуирачки, промени на виталните знаци и промени на менталниот статус.

Долголку терапевтот одлучи пациентот истовремено да прима други серотонергични и/или допаминергични лекови со Zanafexa XR, треба постојано да го следи пациентот, посебно во почетокот и при зголемување на дозата која ја прима пациентот.

Истовремена терапија со венлафаксин и серотонински перкурзори (како што се суплементите врз база на триптофан) не се препорачува.

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 (глауком со затворен агол).

Крвен притисок

При употреба на венлафаксин, често се пријавени дозно-зависни покачувања на крвниот притисок. Во некои постмаркетиншки случаи се пријавени и сериозни покачувања на притисокот за кои бил потребен итен третман. Кај сите пациенти треба да се измери крвниот притисок пред да се иницира терапија со венлафаксин и доколку се утврди хипертензија треба да се корегира пред да се вовеле лекот. 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 нарушена срцева функција.

Срцева фреквенција



Може да се појави забрзување на срцевата работа, особено ако пациентот прима повисока доза венлафаксин. Претпазливо треба да се титрира дозата 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 при титрирање на дозата.

Во постмаркетиншките искуства се пријавени случаи на QTc пролонгација, Torsade de Pointes (TdP), вентрикуларна тахикардија, и фатална срцева аритмија при примена на венлафаксин, особено при предозирање или кај пациенти со други ризик фактори за QTc пролонгација/TdP. Треба да се процени полезноста 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 воведо 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 кај исцрпени 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. Крвавењето поврзано со употреба на ССРИ и СНРИ се движи од појава на ехимози, хематоми, епистакса, и петехии до гастроинтестинални и опасни по живот хеморагии. ССРИ/СНРИ може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (видете ги деловите 4.6, 4.8). Ризикот од крвавење може да биде зголемен кај пациентите кои земаат венлафаксин. Како и со другите инхибитори на повторното превземање на серотонинот, 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 го 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 агresiја.

Симптоми при прекинување на терапијата

Добро познато е дека ефектите на прекинување се јавуваат кај антидепресиви, а понекогаш овие ефекти можат да бидат долготрајни и сериозни. Самоубиства/суицидни мисли и агresiја се забележани кај пациенти за време на промените во режимот на дозирање на венлафаксин, вклучително и за време на прекинувањето. Затоа, пациентите треба внимателно да се следат кога дозата се намалува или за време на прекинувањето (видете погоре во делот 4.4 - Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување). Апстиненцијалните симптоми коишто се појавуваат при прекин на терапијата се чести, особено ако нагло се прекине терапијата (видете го делот 4.8). Во клиничките испитувања, несакани настани при прекинување на терапијата се појавиле кај 31 % 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, дозата и намалување на дозата. Најчесто пријавувани реакции се: вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушување на сонот (инсомнија и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, главоболка, визуелни нарушувања и хипертензија. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, но кај некои пациенти може да бидат и посериозни. 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). Кај некои пациенти, прекинувањето на терапијата може да трае со месеци, дури и подолго.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на венлафаксин била поврзана со појава на акатизија, карактеризирана со субјективен непријатен 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.

Екципиенти

Занфекса XR содржи сахароза. Пациенти со ретки наследни проблеми, на пример со неподносливост на фруктоза, со гликозно-галактозна малапсобција или со инсуфициенција на сахароза-изомалтоза, не може да го употребуваат овој лек.

Занфекса XR содржи азо бои: црвена ронсеау 4R (E124) и портокалова FCF (E110) коишто може да предизвикаат алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

MAO-инхибитори (MAOI)

Ирверзибилни неселективни MAOI

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

Терапијата со венлафаксин не смее да започне најмалку 14 дена по прекилот на лекувањето со ирверзибилен неселективен MAOI. Треба да поминат најмалку 7 дена од прекилот на терапијата со венлафаксин до започнувањето на терапијата со ирверзибилен неселективен MAOI (видете го делот 4.3 и 4.4).

Реверзибилни селективни MAOI (моклобемид)

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

По терапијата со реверзибилен MAOI може да биде потребен и пократок период 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 MAOI (видете го делот 4.4).

Реверзибилни неселективни MAOI (линезолид)

Антибиотикот линезолид е слаб реверзибилен и неселективен MAOI 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 MAO-инхибитори, или, пак, кога MAO-инхибиторите се иницирани набрзо по прекилот на терапијата со венлафаксин. Овие реакции вклучуваат тремор, миоклонус, дијафореза, наузеа, повраќање, црвенило, вртоглавица и хипертермија, со карактеристики кои наликуваат на невролептичен малигнен синдром, конвулзии и смрт.

Серотонински синдром

Како и со другите серотонергични лекови, серотонински синдром, потенцијално животно-загрозувачка состојба, може да се појави при земање венлафаксин, особено при истовремена употреба со други лекови кои дејствуваат на серотонергичниот невротрансмитерски систем (триптани, ССРИ, СНРИ, амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион – *Hypericum perforatum*, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), со лекови кои го нарушуваат метаболизмот на серотонин (како MAOI, на пр. метиленско сино) или со серотонински прекурзори (суплементи на триптофан), со антипсихотици или други допамински антагонисти (видете делови 4.3 и 4.4).

Доколку сепак е клинички оправдана потребата за 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 вентрикуларни аритмии (на пример, TdP) се зголемува со истовремена употреба на други лекови што го продолжуваат QT-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 значително го зголемуваат QT-интервалот.

Дејство 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 дијазепам и на неговиот активен метаболит дезметилдијазепам. Дијазепамот 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 венлафаксинот е релативно слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксинот 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 доење

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 придобивката 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 риаптерк-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.

Постојат епидемиолшки податоци кои укажуваат дека има зголемен ризик за појава на пулмонална хипертензија кај новородените од мајки кои примале ССРИ за време на бременоста. Иако нема ваков податок за СНРИ ризикот за појава на пулмонална хипертензија кај новородените не е исклучен бидејќи имаат сличен механизам на дејство. Кај новороденчиња чии мајки користеле ССРИ/СНРИ во доцната бременост може да се појават следните симптоми: иритабилност, тремор, хипотонија, постојан плач, тешкотии при цицање и тешкотии со спиењето. Овие симптоми се должат на серотонинергичното дејство или на изложеноста на лекот. Во повеќето случаи овие компликации се забележани веднаш по раѓањето или во првите 24 часа по раѓањето.

Лактација

Венлафаксин и неговиот активен метаболит О-десметилвенлафаксин се излучуваат во мајчиното млеко.

Има пост-маркетиншки податоци за појава на иритабилност, плачење и спиење во неправилни временски интервали кај доенчиња чии мајки примале венлафаксин. Симптомите не се повлекле по прекилот на терапијата со венлафаксин.

Ризикот за доенчето не може да биде исклучен. Затоа, треба да се донесе одлука дали да се продолжи/прекине со доењето или да се продолжи/прекине со терапијата, земајќи ја во предвид ползноста од доењето за новороденото и ползноста од терапијата за мајката.

Фертилноста

Намалување на плодноста е забележано во една студија во која 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

Резиме на безбедносниот профил

Како најчесто пријавувани (> 1/10) несакани реакции во клиничките студии биле: науzea, сува уста, главоболка и потење (вклучувајќи и ноќно потење).

Табеларен приказ на несаканите дејства

Несаканите реакции се наброени по органски системи, фреквенција и опаѓачки редослед на сериозноста во рамки на секоја категорија на 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 ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$) и со непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Систем	Многу чести	Чести	Не многу чести	Ретки	Многу ретки	Непознат а фреквенција
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем				агранулоцитоза* апластична анемија* панцитопенија*	тромбоцитопенија*	

				неутропен ија*		
Нарушува ња на имунолошк иот систем				анафилакти чна реакција*		
Нарушува ња на ендокрини от систем				Синдром на неадекват но лачење на антидиуре тичниот хормон*	покачено ниво на пролакти н во крвта*	
Нарушува ња на метаболизм от и на исхраната		намален апетит		хипонатри емија*		
Психијатри ски нарушувањ а	инсомнија	Конфузнос т*, деперсонал изација*, абнормалн и сонисhta, нервоза, намалено либидо, агитација*, аноргазмиј а	манија, хипоманиј а, халуцинац ии, дереализа ција, абнормале н оргазам, бруксизам *, апатија	делиријум		Суицидн и идеи и суицидно однесува њ ^а , агресија ^б
Нарушува ња на нервниот систем	глвоболка ^{*в} , вртоглавиц а, седација	акатизија*, тремор, парестезија , дизгеузија	синкопа, миоклонус , нарушува ње на рамнотежа та*, абнормалн а координац ија*, дискинезиј а	Невролепт ичен Малигнен Синдром (НМС)*, Серотонин ски синдром*, дистонија*	тардивна дискинез ија*	
Нарушува ња на окоото		визуелни нарушувањ а, нарушувањ е на акомодациј ата вклучувајќ		глауком со затворен агол*		



		и заматен вид, мидријаза тинитус*				
Нарушувања на увото и на лабиринтот						вертиго
Нарушувања на срцето и васкуларни нарушувања		тахикардија, палпитации*		Torsade de pointes*, вентрикуларна тахикардија*, вентрикуларна фибрилатија, продолжување на QT-интервалот (видливо на ЕКГ)*		„Стрес кардиомиопатија“ (takotsubo кардиомиопатија)*
Васкуларни нарушувања		хипертензија, вцрвенување (вазодилатација)	ортостатска хипотензија, хипотензија*			
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања		диспнеја*, зевање		интерстицијална пневмонија*, пулмонална еозинофилија*		
Гастроинтестинални нарушувања	наузеа, ксеростомија, констипација	дијареја*, повраќање	гастроинтестинално крвавење*	панкреатитис*		
Хепатобилијарни нарушувања			Абнормални резултати од хепатални тестови*	хепатитис*		
Нарушувања на кожата и	хиперхидроза*, (вклучувајќи	исип, пруритус*	уртикарија*, алоpeciја*	Stevens-Johnson-ов синдром*,		

на поткожнот откиво	и ноќно потење)*		, екхимоза, ангиоедем *, , фотосензи тивна реакција,	токсична епидермал на некролиза *, , еритема мултифор ме*		
Нарушува ња на мускулноск елетниот систем и на конективн ите ткива		хипертониј а		рабдомиол иза*		
Ренални нарушувањ а		нарушено мокрење, уринарна ретенција, полакиуриј а*	уринарна инконтине нција*			
Нарушува ња на репродукти вните органи и дојките		менорагија* , метрорагиј а*, еректилна дисфункциј а ^б , нарушувањ е на ејакулација та ^б				Постпарт ална хеморагиј а ^г
Општи нарушувањ а и состојби на местото на апликација		замор, астенија, грозница*			мукозни крвавења*	
Испитувањ а		намалувањ е на телесната тежина, зголемувањ е на телесната тежина, покачено ниво на холестерол от во крвта			продолже но време на крвавење*	

* Несакани ефекти утврдени во постмаркетиншкиот период



^a 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).

^b Видете го делот 4.4

^b Од вкупните клинички испитувања, инциденцата на главоболката 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).

Прекинување на лекувањето со венлафаксин

Прекинувањето на терапијата со венлафаксин (особено ако е нагло) често доведува до апстиненцијални симптоми. Најчесто пријавувани реакции се: вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушување на сонот (инсомнија и интензивни сонисхта), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, вертиго, главоболка, симптоми слични на грип, визуелни нарушувања и хипертензија. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, самоограничувачки, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет или пролонгирани.

Затоа, се препорачува, кога веќе пациентот нема потреба од терапија со венлафаксин, дозата постепено да му се намалува во период од неколку недели или месеци. Сепак, кај некои пациенти се појавила тешка агесија и суицидална идејација при намалување на дозата или при прекин на терапијата(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 клинички студии во кои биле вклучени само педијатриски пациенти 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, епистакса, 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 сомнолентност до кома), мидријаза, конвулзии и повраќање. Други пријавени нарушувања вклучуваат промени на ЕКГ (на пример: пролонгирање на QT-интервалот, блок на гранка, пролонгирање на QRS-сегментот [видете во делот 5.4]), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, хипотензија, вертиго 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 антидепресиви, 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. Степенот до кој овој наод за зголемен ризик од фатални исходи може да и се припише на токсичноста на венлафаксин при предозирање (за разлика од некои карактеристики на пациентите третирани со венлафаксин), не е јасен. Венлафаксинот треба да биде ординиран во најмали можни дози со цел да се избегне појавата на предозирање.

Препорачан 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 е познат специфичен антидот за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: други антидепресиви.

АТС-код: N06A X16.

Механизам на дејство

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 повторното превземање на серотонинот и на норадреналинот. Венлафаксинот благо го инхибира и повторното превземање на допаминот. Венлафаксинот и неговиот главен метаболит го намалуваат бета-адренергичниот одговор кај животните по еднократна и повеќекратна апликација. Венлафаксинот и ОДВ се покажале еквипотентни во однос на нивната севкупна активност на повторното превземање на невротрансмитерите и на врзувањето за рецепторите.

Кај стаорци, *in vitro*, венлафаксинот нема афинитет за мускаринските, холинергичните, H₁-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.

Клиничка ефикасност и безбедност

Мајорна депресивна епизода

Ефикасноста на венлафаксинот во облик на капсули со продолжено ослободување во терапија на мајорни депресивни епизоди била демонстрирана во 5 рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани, краткотрајни испитувања во времетраење од 4 до 6 недели, со дозирање до 375 mg/ден. Ефикасноста на венлафаксинот со продолжено ослободување во терапија на мајорни депресивни епизоди била докажана во 2 плацебо контролирани, краткотрајни испитувања со времетраење од 8 и 12 недели, со дозирање од 75 до 225 mg/ден.



Во првата долготрајна студија, возрасни екстрахоспитални пациенти, ефикасно лекувани со венлафаксин (75, 150, или 225 mg) во тек на иницијалната 8 неделна *open-label* терапија, биле рандомизирани да продолжат со венлафаксин или плацебо до 26 недели за обсервација на релапс.

Во втората долготрајна студија, ефикасноста на венлафаксин во превенција на рекурентна депресивна епизода во период од 12 месеци, е докажана во плацебо-контролирана, двојно слепа студија на возрасни екстрахоспитални пациенти со рекурентни мајорни депресивни епизоди кои биле ефикасно лекувани со венлафаксин (100 до 200 mg/ден) по последната депресивна епизода.

Генерализирано анксиозно пореметување

Ефикасноста на венлафаксинот во облик на капсули со продолжено ослободување во терапија на генерализирано анксиозно пореметување (ГАП) беше докажана во две 8-неделни, плацебо-контролирани, фиксно-дозни студии (75 до 225 mg/ден), и една 6-месечна, плацебо-контролирана, со флексибилни дози студија (37,5, 75, и 150 mg/ден) кај возрасни екстрахоспитални пациенти.

Иако дозата од 37,5 mg се покажа супериорна во однос на плацебо, оваа доза не беше константно ефективна како што беа повисоките дози.

Социјално-анксиозно нарушување (социјална фобија)

Ефикасноста на венлафаксинот во терапија на социјално-анксиозните пореметувања (социјална фобија) била утврдена во 4 двојно слепи, паралелни, 12 неделни, мулти-центрични, плацебо-контролирани студии со флексибилни дози и во 1 двојно слепа студија, паралелна, 6 месечна, со фиксни или флексибилни дози, кај возрасни екстрахоспитални пациенти. Пациентите примале дози од 75 до 225 mg/ден. Во 6-месечната студија, не беше демонстрирана поголема ефикасност кај групата која примаше дози од 150 и 225 mg/ден споредбено со групата која примаше доза од 75 mg/ден.

Панично нарушување

Ефикасноста на венлафаксинот во облик на капсули со продолжено ослободување во терапија на панично пореметување била утврдена во две двојно слепи, 12 неделни, мулти-центрични, плацебо-контролирани студии кај возрасни екстрахоспитални пациенти со панични пореметувања со или без агорафобија.

Иницијалната доза во студиите со панични пореметувања била 37,5 mg/ден во времетраење од 7 дена. Потоа пациентите во една студија примаа фиксна доза од 75 или 150 mg/ден и во друга студија 75 или 225 mg/ден.

Ефикасноста била исто така докажана во една долготрајна, двојно слепа, плацебо-контролирана, паралелна, студија за долготрајна безбедност, ефикасност и превенција на релапс кај возрасни екстрахоспитални пациенти кои реагираа на иницијалната терапија. Пациентите продолжија да примаат иста доза на венлафаксин капсули со продолжено ослободување со дозата што ја земаа на крајот на *open-label* фазата (75, 150 или 225 mg).

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

Венлафаксинот се матаболизира во активниот метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ). Полуживотот на венлафаксинот и на ОДВ изнесува приближно 5 ± 2 и 11 ± 2 часа, соодветно. Стабилна концентрација на венлафаксинот и неговиот метаболит во



серумот се постигнува по тридневна терапија. Венлафаксинот и ОДВ покажуваат линеарна фармакокинетика независно од дозата (75 mg до 450 mg/дневно).

Апсорпција

Апсорпцијата на обичниот и венлафаксинот со продолжено ослободување битно не се разликува: околу 92 % по оралниот внес се ресорбира, а биорасположливоста е 40 % до 45 % што се должи на пред-системскиот метаболизам. Единствена разлика меѓу двете форми е разликата во времето потребно да се постигне максималната плазма концентрација кое е 2 часа за обичниот венлафаксин и ОДВ 3 часа, а околу 5,5 часа за венлафаксинот со продолжено ослободување и ОДВ 9 часа. Храната не делува на апсорпцијата и биорасположливоста на лекот.

Дистрибуција

Венлафаксинот и ОДВ се 27 % и 30 % врзани за плазматските протеини, соодветно. Волуменот на дистрибуција на венлафаксин е $4,4 \pm 1,6$ l/kg по интравенска употреба.

Метаболизам

Венлафаксинот се метаболизира во хепарот. Во студии *in vitro* и *in vivo* утврдено е дека CYP2D6 го трансформира во неговиот главен метаболит ОДВ. Помал дел со CYP3A4 се метаболизира во N-десметилвенлафаксин. Венлафаксинот е слаб инхибитор на CYP2D6, а не ги инхибира CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4.

Елиминација

Венлафаксинот и неговите метаболити се исфрлаат главно преку урината. Околу 87 % од дозата се исфрла за 48 часа како непроменет венлафаксин (5 %), неконјугиран ОДВ (29 %), конјугиран ОДВ (26 %), или другите инактивни метаболити (27 %). Средниот плазма клиренс за венлафаксин е $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg, а за ОДВ е $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Посебни групи

Возраст и пол

Возраста и полот немаат некое влијание на фармакокинетиката на лекот.

Метаболизирање на CYP2D6

Плазма-концентрацијата на венлафаксинот и ОДВ не се разликува кај пациентите кои се послаби или посилни метаболизери преку CYP2D6, па затоа нема потреба за промена на дозата.

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со Child-Pugh A (блага хепатална инсуфициенција) и Child-Pugh B (умерена хепатална инсуфициенција) полуживотот на лекот е продолжен и оралниот клиренс на венлафаксин и ОДВ, е намален. Бил забележан висок степен на интер-индивидуална варијабилност. Нема доволно податоци за пациентите со сериозна хепатална инсуфициенција (видете го делот 4.2).

Пациенти со ренална инсуфициенција

Кај пациентите на дијализа времето на елиминација на венлафаксинот е продолжено за 180 %, а клиренсот е намален за 57 %, додека елиминацијата на ОДВ е продолжена за 142 %, а клиренсот е намален за 56 %. Потребно е да се приспособи дозата што ќе се даде кај пациенти кои имаат тешка ренална инсуфициенција и пациенти на кои им потребна хемодијализа (видете го делот 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

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

Анимални студии за репродуктивна токсичност, покажале дека трудни женки стаорци третирани со венлафаксин 30 mg/kg дневно, 4 пати поголема доза од дневната доза за



луѓе којашто е 375 mg, (врз база на mg/kg) родиле младенчиња со намалена родилна тежина, се зголемил бројот на мртвородени и бројот на младенчиња кои умреле во првите 5 дена по раѓањето. Причината за овие смртни случаи не е позната. Дозата без ефект при овие испитувања била за 1.3 пати поголема од дозата кај луѓе. Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

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 1 – 2 пати поголема од дозата за луѓе (375 mg/ден). Не е позната важноста на овој наод за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на помошни супстанции

Шеќерни јадра

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза

Талк

Полимер за продолжено ослободување (етилцелулоза; амониум хидроксид; дибутил себакат; олеинска киселина; колоиден силициум диоксид, анхидричен)

Тврда желатинска капсула:

Занфекса XR 37.5 mg: црвено ронсеау 4R (E124), кинолин жолта (E104), титан диоксид (E171), желатин;

Занфекса XR 75 mg: кинолин жолта (E104), портокалова FCF (E110), титан диоксид (E171), желатин;

Занфекса XR 150 mg: патент сина (E131), кинолин жолта (E104), портокалова FCF (E110), титан диоксид (E171), желатин.

6.2. Инкомпатибилност

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 треба да се чува на температура под 25°C .

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

6.5. Опис и содржина на пакувањето

Капсулите се спакувани во Al /PVC блистер, секој одржи 10 капсули.

Кутијата содржи 30 капсули (3 блистери) и упатство за корисникот.

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.

