

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Alventa – Алвента 37,5 mg тврди капсули со модифицирано ослободување
 Alventa – Алвента 75 mg тврди капсули со модифицирано ослободување
 Alventa – Алвента 150 mg тврди капсули со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда капсула со модифицирано ослободување содржи 37,5 mg, 75 mg или 150 mg венлафаксин во форма на венлафаксин хидрохлорид

Екципиенс: сахароза.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврди капсули со модифицирано ослободување
 Капсулите од 37,5 mg се кафеникаво-розеви и бели, исполнети со бели пелети.
 Капсулите од 75 mg се бледо розеви, исполнети со бели пелети.
 Капсулите од 150 mg се портокалово-кафени, исполнети со бели пелети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на епизоди на големо депресивно растројство (мајорна депресија).
 Превенција на рекуренти на епизоди на големо депресивно растројство (мајорна депресија).
 Терапија на генерализирано анксиозно растројство.
 Терапија на социјално анксиозно растројство (SAD).
 Терапија на панично растројство, со или без агорафобија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Епизоди на мајор депресија

Препорачана почетна доза на капсулите венлафаксин со модифицирано ослободување е 75 mg еднаш дневно. Кај пациентите кои не одговараат соодветно на почетната доза од 75 mg дневно, може да има потреба од зголемување на дозите до максимална доза од 375 mg дневно. Зголемување на дозата може да се направи во интервали од 2 недели или повеќе. Доколку е клинички неопходно поради тежината на симптомите, зголемувањето на дозите може да се направи и на почести интервали, но не пократко од 4 дена.

Поради ризикот за појава на дозно-зависни несакани дејства, зголемување на дозата треба да се прави само по соодветна клиничка проценка (погледнете во точка 4.4). Треба да се одржува најниската ефикасна доза.



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Пациентите треба да се третираат доволно долго, вообичаено неколку месеци или подолго. Потребно е редовно да се врши повторна проценка на терапијата кај секој случај поединечно. Долготраен третман може да биде потребен заради превенција на рекурентна на епизоди на големо депресивно растројство (MDE). Во повеќето случаи, препорачана доза за превенција на рекурентна на MDE е истата како и онаа која се употребува за терапија на постоечката епизода.

Терапијата со антидепресиви треба да се продолжи барем 6 месеци по ремисијата.

Генерализирано анксиозно растројство

Препорачана почетна доза на капсулите венлафаксин со модифицирано ослободување е 75 mg еднаш дневно. Кај пациентите кои не одговараат соодветно на почетната доза од 75 mg дневно, може да има потреба од зголемување на дозата до максимална доза од 225 mg дневно. Зголемувањето на дозата може да се направи во интервали од 2 недели или повеќе.

Поради ризикот за појава на дозно-зависни несакани дејства, зголемување на дозата треба да се прави само по соодветна клиничка проценка (погледнете во точка 4.4). Треба да се одржува најниската ефикасна доза.

Пациентите треба да се третираат доволно долго, вообичаено неколку месеци или подолго. Потребно е редовно да се врши повторна проценка на терапијата кај секој случај поединечно.

Социјално анксиозно растројство

Препорачана почетна доза на венлафаксин со модифицирано ослободување е 75 mg еднаш дневно. Не постојат докази дека повисоките дози може да имаат дополнителна корист.

Сепак, кај одредени пациенти кои не одговараат соодветно на дозата од 75 mg дневно, потребно е да се зголемат дозите до максимална доза од 225 mg дневно. Зголемувањето на дозите може да се направи во интервали од 2 недели или повеќе.

Поради ризикот за појава на дозно-зависни несакани дејства, зголемување на дозата треба да се прави само по соодветна клиничка проценка (погледнете во точка 4.4). Треба да се одржува најниската ефикасна доза.

Пациентите треба да се третираат доволно долго, вообичаено неколку месеци или подолго. Потребно е редовно да се врши повторна проценка на терапијата кај секој случај поединечно.

Панично растројство

Се препорачува употреба на капсулите венлафаксин со модифицирано ослободување во доза од 37,5 mg дневно во период од 7 дена. Потоа, дозата треба да се зголеми до 75 mg дневно. Кај поединечни пациенти кои не одговараат соодветно на дозата од 75 mg дневно, потребно е да се зголемат дозите до максимална доза од 225 mg дневно. Зголемувањето на дозите може да се направи во интервали од 2 недели или повеќе.

Поради ризикот за појава на дозно-зависни несакани дејства, зголемување на дозата треба да се прави само по соодветна клиничка проценка (погледнете во точка 4.4). Треба да се одржува најниската ефикасна доза.

Пациентите треба да се третираат доволно долго, вообичаено неколку месеци или подолго. Потребно е редовно да се врши повторна проценка на терапијата кај секој случај поединечно.

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозите на венлафаксин само врз основа на возраста на пациентот.



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Сепак, потребна е претпазливост при терапија на постари пациенти (поради можни бубрежни заболувања, можни промени во осетливоста на неуротрансмитерите и афинитет кој настанува при стареењето). Секогаш треба да се употребува најниската ефикасна доза и потребно е внимателно следење на пациентите при зголемување на дозите.

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на венлафаксин кај деца и адолесценти.

Контролираните клинички испитувања кај деца и адолесценти со големо депресивно растројство не успеале да демонстрираат ефикасност и не ја поддржуваат употребата на венлафаксин кај овие пациенти (погледнете во точките 4.4 и 4.8).

Не е утврдена ефикасноста и безбедноста на венлафаксин при други индикации кај деца и адолесценти на возраст под 18 години.

Пациенти со хепатално нарушување

Кај пациенти со благи и умерени хепатални нарушувања, потребно е намалување на дозата обично за 50%. Сепак, поради варијабилноста на клиренсот помеѓу различни индивидуи, потребна е индивидуализација на дозирањето.

Податоците за пациенти со тешки хепатални нарушувања се ограничени. Потребна е претпазливост и намалување на дозата за повеќе од 50%. Во третманот на пациенти со тешки хепатални нарушувања, треба да се процени потенцијалната корист во однос на можниот ризик.

Пациенти со ренално нарушување

Иако не се потребни промени во дозирањето кај пациенти со гломеруларна филтрациона стапка (GFR) помеѓу 30-70 ml/min, се препорачува внимателност. Кај пациенти кои имаат потреба од хемодијализа и кај пациенти со тешки бубрежни заболувања (GFR < 30 ml/min), дозата треба да се намали за 50%. Поради варијабилноста на клиренсот помеѓу различни индивидуи, потребна е индивидуализација на дозирањето.

Симптоми на повлекување при прекин на терапијата со венлафаксин

Треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата. При прекин на терапијата со венлафаксин, дозата треба постепено да се намалува во период од најмалку една до две недели со цел да се намали ризикот за појава на реакции на повлекување (погледнете во точките 4.4. и 4.8). Сепак, времето потребно за прекинување и количината на дозата која се намалува, зависи од дозата, времетраењето на терапијата и индивидуалните особености на пациентот. Кај некои пациенти, прекилот на терапијата мора да се одвива многу постепено во период од неколку месеци или подолго. Во случај на појава на неподносливи симптоми по намалување на дозата или по прекин на терапијата, треба да се земе во предвид продолжување со претходно препорачаната доза. Потоа, лекот може да продолжи да ја намалува дозата, но уште попостепено.

Начин на употреба

За орална употреба.

Венлафаксин капсулите со модифицирано ослободување се препорачува да се земаат со храна, приближно во исто време секој ден. Капсулите мора да се голтаат цели со течност и да не се делат, дробат, цвакаат или раствораат.

Пациентите третирани со венлафаксин таблети со брзо ослободување може да се префрлат на терапија со венлафаксин капсули со модифицирано ослободување со употреба на најблиските



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

еквивалентни дози. На пример, венлафаксин таблетите со брзо ослободување од 37,5 mg два пати дневно може да се променат во венлафаксин капсули со модифицирано ослободување од 75 mg еднаш дневно. Може да има потреба од индивидуално прилагодување на дозирањето.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција венлафаксин или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Контраиндицирана е истовремена терапија со ириверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAOI) поради ризикот за појава на серотонински синдром со симптоми од типот на агитација, тремор и хипертермија. Не смее да се започне терапија со венлафаксин во период од најмалку 14 дена по прекин на терапијата со ириверзибилниот MAOI.

Терапијата со венлафаксин мора да се прекине барем 7 дена пред започнување на терапијата со некој ириверзибилен MAOI (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Суицид/суицидални мисли или клиничко влошување

Депресијата е асоцирана со зголемен ризик за појава на суицидални мисли, само-наштетување и суицид (настани поврзани со суицид). Ризикот останува се додека не настане сигнификантна ремисија. Може да не се забележи подобрување во првите неколку или повеќе недели од почетокот на терапијата и пациентите треба внимателно да се следат се додека не настанат подобрувањата. Вообичаено клиничко искуство е дека ризикот за суицид може да се зголеми во раните фази од подобрувањето на состојбата.

Другите психијатриски состојби за кои се препишува венлафаксин исто така може да бидат асоцирани со зголемен ризик за настани поврзани со суицид. Дополнително на тоа, овие состојби може да бидат присутни истовремено со големо депресивно растројство. Истите мерки на претпазливост забележани кај пациентите со мајор депресија треба да се применуваат и при терапија кај пациенти со други психијатриски нарушувања.

Пациентите со историја на настани поврзани со суицид или кај оние кај кои постои сигнификантен степен на суицидални идеи пред започнување на терапијата, имаат поголем ризик за појава на суицидални мисли или намери и потребно е нивно внимателно следење за време на терапијата. Мета-анализата од плацебо контролирани клинички испитувања на антидепресивни лекови кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања, покажа зголемен ризик за суицидално однесување кај пациентите во групата со антидепресиви во споредба со плацебо групата кај пациенти до 25 години.

Потребно е внимателно следење на пациентите, особено на оние со висок ризик, кога се на терапија и тоа особено во раната фаза од терапијата и по зголемување на дозите. Пациентите (и оние кои се грижат за нив) треба да се советуваат дека е потребно следење на можните клинички влошувања, суицидалното однесување или мисли и невообичаените промени во однесувањето и дека треба веднаш да побараат медицински совет во случај на присуство на овие симптоми.

Педијатриска популација

Не се препорачува употребува на лекот Алвента кај деца и адолесценти на возраст под 18 години. При клиничките испитувања кај деца и адолесценти третирани со антидепресиви беа почесто забележани суицидални однесувања (суицидални обиди и мисли) и непријателско однесување (главно агresiја, спротиставувачко однесување и гнев) во споредба со групата



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

третирана со плацебо. Ако, врз основа на клиничката потреба, сепак се донесе одлука за терапија, потребно е внимателно следење на пациентот заради можноста од појава на суицидални симптоми. Дополнително на тоа, недостасуваат податоци за долготрајната безбедност кај деца и адолесценти во однос на растот, созревањето и когнитивниот и бихевиоралниот развој.

Серотонински синдром

Како и со другите серотонергични лекови, и при терапијата со венлафаксин може да се појави серотонински синдром, кој е потенцијално живото-загрозувачка состојба, особено при употреба и со други лекови кои може да делуваат на серотонергиот систем на неуротрансмитери (вклучително триптани, SSRI, SNRI, амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион [*Hypericum perforatum*], фентанил и неговите аналози, бупренорфин, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), со лекови кои го нарушуваат метаболизмот на серотонин (како што е MAOI на пример метиленско плаво), со прокурзори на серотонин (како што се суплементи на триптофан) или со антипсихотици или други допамински антагонисти (погледнете во точка 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотонински синдром може да вклучат промени во менталниот статус (на пример, агитација, халуцинации, кома), автономна нестабилност (на пример, тахикардија, варијабилен крвен притисок, хипертермија), невромускулни нарушувања (на пример, хиперрефлексја, некоординација) и/или гастроинтестинални симптоми (на пример, гадење, повраќање, дијареја). Во неговата најсилна форма, серотонинскиот синдром може да наликува на NMS, што вклучува симптоми како хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност со можна нагла флукуација на виталните знаци и промени во менталниот статус.

Доколку истовремена употреба на венлафаксин и други лекови кои можат да влијаат на серотонергичните и/или допаминергичните неуротрансмитерни системи е клинички оправдано, потребен е внимателен надзор на пациентот, особено за време на почетокот на терапијата, и при зголемување на дозите.

Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин со серотонински прокурзори (како што се суплементи на триптофан).

Глауком од тесен агол

При употреба на венлафаксин може да настане мидријаза. Кај пациентите со покачен интраокуларен притисок или кај пациентите со висок ризик за акутен глауком од тесен агол (глауком од затворен агол) се препорачува внимателно следење.

Крвен притисок

Дозно-зависни зголемувања на крвниот притисок беа често забележувани при терапија со венлафаксин. Во некои случаи, за време на пост-маркетиншкото искуство, беше забележана појава на сериозно покачен крвен притисок при што беше неопходен итен третман. Сите пациенти треба внимателно да се испитаат заради постоење на висок крвен притисок и претходно постоечката хипертензија треба да биде под контрола пред започнување на терапијата. Потребно е периодично мерење на крвниот притисок по започнување на терапијата и по зголемување на дозите. Потребна е претпазливост кај пациенти чии постоечки состојби може да бидат компромитирани со зголемување на крвниот притисок, на пример кај оние со нарушена срцева функција.

Срцев ритам

Особено при високи дози, може да настане зголемување на срцевиот ритам. Потребна е претпазливост кај пациенти чии постоечки состојби може да бидат компромитирани со зголемувањето на срцевиот ритам.



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кардијални заболувања и ризик за појава на аритмии

Не беше испитувана употребата на венлафаксин кај пациенти со скорешна историја на миокарден инфаркт или нестабилна срцева болест. Поради тоа, венлафаксин треба претпазливо да се употребува кај овие пациенти.

За време на пост-маркетиншкото искуство, при употребата на венлафаксин, биле пријавени случаи на пролонгирање на QTc интервалот, Torsade de Pointes (TdP), вентрикуларна тахикардија и фатални срцеви аритмии, особено при предозирање или кај пациенти со други ризични фактори за пролонгирање на QTc интервалот или појава на Torsade de Pointes. Треба да се разгледаат ризиците и придобивки треба пред да им се препише венлафаксин на пациенти со висок ризик од појава на сериозна срцева аритмија или пролонгирање на QTc интервалот.

Конвулзии

Конвулзии може да настанат при терапија со венлафаксин. Како што е случај и со другите антидепресиви, потребна е претпазливост при воведување на венлафаксин во терапијата кај пациенти со историја на конвулзии и тие треба внимателно да се следат. Терапијата треба да се прекине кај секој пациент кај кој ќе настанат грчеви.

Хипонатремија

Случаи на хипонатремија и/или синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH) може да настанат при употреба на венлафаксин. Ова најчесто беше забележано кај пациенти со намален волумен или дехидрирани пациенти. Постарите пациенти, пациентите кои земаат диуретици и оние кај кои е намален волуменот може да имаат највисок ризик.

Абнормално крварење

Медицинските производи кои го инхибираат преземањето на серотонин може да предизвикаат намалена функција на тромбоцитите. Крварењето поврзано со употребата на SSRI и SNRI се движи од: ехимози, хематоми, епистакса, и петехии, па се до гастроинтестинални хеморагии и хеморагии опасни по живот. Кај пациентите кои земаат венлафаксин, може да се зголеми ризикот од појава на хеморагија. Како што е случај и со другите инхибитори на повторно превземање на серотонин, потребна е претпазливост и при употреба на венлафаксин кај пациенти предиспонирани на крварење, вклучувајќи ги и пациентите на терапија со антикоагуланти и инхибитори на агрегацијата на тромбоцити.

SSRI/SNRI може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (погледнете во точка 4.6, 4.8).

Серумски холестерол

Кај 5,3% од пациентите третирани со венлафаксин и кај 0,0% од плацебо групата, третирани најмалку 3 месеци за време на плацебо-контролираните клинички испитувања, беа забележани клинички релевантни покачувања на серумскиот холестерол. Се препорачува мерење на серумскиот холестерол за време на долготрајна терапија.

Истовремена администрација со лекови за намалување на телесната тежина

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на венлафаксин во комбинација со лекови за намалување на телесната тежина. Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин и лекови за намалување на телесната тежина. Венлафаксин не е наменет за намалување на телесната тежина, ниту како монотерапија ниту во комбинација со други производи.

Манија/хипоманија

Манија/хипоманија може да настане кај мала група на пациенти со нарушувања во расположението кои биле на терапија со антидепресиви, вклучувајќи го и венлафаксин. Како



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

што е случај и со другите антидепресиви, потребна е претпазливост и при употреба на венлафаксин кај пациенти со историја или фамилијарна историја на биполарно растројство.

Агресија

Агресија може да настане кај мала група на пациенти кои биле на терапија со антидепресиви, вклучувајќи го и венлафаксин. Ова беше забележано при започнување, промена на дозите и прекин на терапијата.

Како што е случај и со другите антидепресиви, потребно е внимание и при употреба на венлафаксин кај пациенти со историја на агресија.

Прекин на терапијата

Добро е познато дека при прекин на терапијата на антидепресиви настануваат одредени дејства и некогаш овие дејства се продолжени и сериозни. Самоубиство/мисли на самоубиство и агресија се забележани кај пациенти при промена на дозата на венлафаксин, вклучително за време на прекин на терапијата. Затоа, пациентите треба внимателно да се следат кога дозата се намалува или кога се прекинува терапијата со лекот (погледнете во точка 4.4 - самоубиство/мисли за самоубиство или клиничко влошување и агресија). Симптомите на повлекување кои се јавуваат при прекин на терапијата се чести, особено ако терапијата нагло се прекине (погледнете во точка 4.8). За време на клиничките испитувања, несакани дејства кои се забележуваат при прекин на терапијата (постепено намалување или по намалување) настанаа кај околу 31% од пациентите третирани со венлафаксин и кај 17% од пациентите кои земале плацебо.

Ризикот за појава на симптоми на повлекување од терапија може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го времетраењето и дозата, како и степенот на намалување на дозата. Најчести реакции беа вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушено спиење (вклучувајќи несоница и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка, нарушен вид и хипертензија. Вообичаено овие симптоми се благи до умерени, но сепак кај некои пациенти може да бидат и сериозни. Тие обично настануваат во првите неколку дена од прекиноот на терапијата, но постојат и многу ретки извештаи за појава на вакви симптоми кај пациенти кои ненамерно пропуштиле да земат доза. Вообичаено, овие симптоми се само-ограничувачки и исчезнуваат за време од 2 недели, иако кај некои индивидуи може да бидат модифицирани (два до три месеци или повеќе). Затоа, се препорачува постепено намалување на дозата на венлафаксин при прекин на терапијата во период од неколку недели или месеци, во зависност од потребите на пациентот (погледнете во точка 4.2). Кај некои пациенти, за прекин на терапијата потребни се неколку месеци или подолг временски период.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на венлафаксин беше асоцирана со развој на акатизија која се карактеризира со субјективно непријатен или онеспособувачки немир и постојано движење проследено со неспособност за стоене или седење во мирна положба. Ова почесто се случува во првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кај кои ќе се развијат овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Сексуална дисфункција

Селективните серотонински инхибитори на повторно превземање (SSRI) серотонински нореpineфрински инхибитори на повторно превземање (SNRI) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (погледнете во точка 4.8). Постојат извештаи за сексуална



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

дисфункција која долго трае каде симптомите продолжиле и покрај прекин на терапијата со SSRI/SNRI.

Сува уста

Појава на сува уста е забележана кај 10% од пациентите третирани со венлафаксин. Ова може да го зголеми ризикот за кариес и пациентите треба да се советуваат дека е многу значајно да ја одржуваат денталната хигиена.

Дијабетес

Кај пациенти со дијабетес, терапијата со SSRI или со венлафаксин може да ја наруши гликемичната контрола. Може да биде потребно прилагодување на дозата на инсулин и/или на пероралните антидијабетици.

Интеракции на лекот со лабораториските тестови

Лажно позитивни имуно скрининг тестови за фенциклидин (PCP) и амфетамин во урината се пријавени кај пациенти кои земаат венлафаксин. Ова се должи на недостаток на специфичност на овие скрининг тестови. Лажно позитивните тестови може да се очекуваат во период од неколку дена по прекин на терапијата со венлафаксин. Тестови за потврдување, како што се гасна хроматографија/ масена спектрометрија, ќе направат разлика помеѓу венлафаксин од PCP и амфетамин.

Важни информации за некои од помошните состојки на лекот Алвента

Лекот Алвента содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, глукозо-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Моноамино Оксидаза Инхибитори (MAOI)

Иререверзибилни неселективни MAOI

Венлафаксин не смее да се употребува во комбинација со иререверзибилни неселективни MAOI. Не смее да се започнува терапија со венлафаксин барем најмалку 14 дена по прекин на терапијата со некој иререверзибилен неселективен MAOI. Терапијата со венлафаксин мора да се прекине најмалку 7 дена пред да започне терапијата со некој иререверзибилен неселективен MAOI (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Реверзибилен селективен MAO-A инхибитор (моклобеид)

Поради ризикот за серотонински синдром, не се препорачува комбинација на венлафаксин со реверзибилни и селективни MAOI, како што е моклобеид. По терапија со реверзибилен MAOI, може да се остави пократок период на повлекување од 14 дена пред да се започне терапијата со венлафаксин. Се препорачува да се прекине терапијата со венлафаксин најмалку 7 дена пред да се започне терапија со реверзибилниот MAOI (погледнете во точка 4.4).

Реверзибилен неселективен MAOI (линезолид)

Антибиотикот линезолид е слаб реверзибилен и неселективен MAOI и не треба да се дава кај пациенти кои се на терапија со венлафаксин (погледнете во точка 4.4).

Тешки несакани дејства беа забележани кај пациенти кај кои неодамна беше прекината терапијата со MAOI и започната терапија со венлафаксин или пак неодамна ја прекинале терапијата со венлафаксин пред да започнат терапија со MAOI. Овие реакции вклучуваат тремор, миоклонус, дијафореза, гадење, повркане, напливи на топлина, зашеметеност и хипертермија со својства кои наликуваат на невротичен малиген синдром, напади и смрт.

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Серотонински синдром

Како и со другите серотонергични лекови, и при терапијата со венлафаксин може да се појави серотонински синдром, кој е потенцијално живото-загрозувачка состојба, особено при употреба и со други лекови кои може да делуваат на серотонергиот систем на неуротрансмитери (вклучително триптани, SSRI, SNRI, амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион [*Hypericum perforatum*], фентанил и неговите аналози, бупренорфин, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), со лекови кои го нарушуваат метаболизмот на серотонин (како што е MAOI на пример метиленско плаво), со прокурзори на серотонин (како што се суплементи на триптофан) или со антипсихотици или други допамински антагонисти (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Доколку е потребен комбиниран третман со венлафаксин и некој SSRI, SNRI или серотонински рецепторен агонист (триптан), се препорачува внимателно следење на пациентот особено за време на почетокот на терапијата и при зголемување на дозите. Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин со серотонин прекурсори (како што се суплементите на триптофанот) (погледенете во точка 4.4).

ЦНС-активни супстанции

Ризикот за употреба на венлафаксин во комбинација со други ЦНС-активни супстанции, не беше систематски евалуиран. Според тоа, се препорачува претпазливост кога венлафаксин се зема во комбинација со други ЦНС-активни супстанции.

Етанол

Беше утврдено дека венлафаксин не го зголемува оштетувањето на менталните и моторните функции предизвикано од етанол. Сепак, како што е случај и со другите ЦНС-активни супстанции, пациентите треба да се советуваат да избегнуваат консумирање на алкохол.

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Ризикот од продолжување на QTc и/или појава на вентрикуларни аритмии (на пример, TdP) се зголемува при истовремената употреба на други лекови кои го продолжуваат QTc интервалот. Истовремената администрација на овие лекови треба да се избегнува (погледнете во точка 4.4). Релевантните класи вклучуваат:

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

Во горенаведената листа не се опфатени сите лекови и треба да се избегнуваат други поединечни лекови за кои се знае дека значително го зголемуваат QT интервалот.

Ефекти на другите лекови врз венлафаксинот

Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор)

Фармакокинетската студија со кетоконазол кај јаки (JM) и слаби (CM) метаболизатори на CYP2D6 резултираше со повисок AUC на венлафаксин (70% и 21% кај CYP2D6 JM и CM, соодветно) и О-десметилвенлафаксин (33% и 23% кај CYP2D6 JM и CM, соодветно) по администрација на кетоконазол. Истовремената употреба на CYP3A4 инхибитори (на пример, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, посаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин, може да ги зголеми нивоата на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Поради тоа, се препорачува внимателност ако терапијата на пациентот вклучува CYP3A4 инхибитор и венлафаксин истовремено.

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Ефекти на венлафаксинот врз другите лекови

Лекови кои се метаболизираат преку цитохром Р450 изоензим

In vivo студиите индицираат дека венлафаксин е релативно слаб инхибитор на CYP2D6.

Венлафаксин *in vivo* не ги инхибира CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин), и CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (дiazepam).

Литиум

При истовремена употреба на венлафаксин и литиум може да настане серотонински синдром (погледнете во делот за Серотонински синдром).

Диазепам

Венлафаксин нема влијание врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на diazepam и на неговиот активен метаболит, десметилдiazepam. Се смета дека diazepam нема влијание врз фармакокинетиката на венлафаксин или О-десметилвенлафаксин. Не е познато дали постои фармакокинетска и/или фармакодинамска интеракција со други бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин немаше влијание врз фармакокинетиката на имипрамин и 2-ОН-имипрамин. При администрација на венлафаксин во доза од 75 mg до 150 mg дневно, настана дозно-зависно зголемување на AUC на 2-ОН-десипрамин за 2,5 до 4,5 пати. Имипрамин немаше влијание врз фармакокинетиката на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Клиничката значајност на оваа интеракција не е позната. Потребна е претпазливост при истовремена администрација на венлафаксин и имипрамин.

Халоперидол

Фармакокинетската студија со халоперидол покажа намалување на вкупниот перорален клиренс за 42%, зголемување на AUC за 70%, зголемување на C_{max} за 88%, но без промена во полу-животот на халоперидол. Ова треба да има во предвид кај пациенти кои истовремено земаат халоперидол и венлафаксин. Не е позната клиничката значајност на оваа интеракција.

Рисперидон

Венлафаксин ја зголемува AUC вредноста на рисперидон за 50%, но не ја менува значајно фармакокинетиката на вкупната активна половина (рисперидон плус 9-хидроксирисперидон). Клиничката значајност на оваа интеракција не е позната.

Метопролол

Истовремената администрација на венлафаксин и метопролол кај здрави волонтери за време на една фармакокинетска студија резултираше со зголемување на плазматските концентрации на метопролол за околу 30-40%, без да се променат плазматските концентрации на неговиот активен метаболит α -хидроксиметопролол. Не е позната клиничката релевантност на овој наод кај хипертензивни пациенти. Метопролол не го промени фармакокинетскиот профил на венлафаксинот или неговиот активен метаболит О-десметилвенлафаксин. Потребна е претпазливост при истовремена употреба на венлафаксин и метопролол.

Индинавир

Фармакокинетската студија со индинавир покажа намалување на AUC за 28% и намалување на C_{max} за 36% на индинавир. Индинавир немаше влијание врз фармакокинетиката на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Не е позната клиничката значајност на оваа интеракција.

Перорални контрацептиви



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

При пост маркетиншкото искуство, пријавени се несакани бремености кај пациенти кои земале пероални контрацептиви додека биле на терапија со венлафаксин. Не постои јасен доказ дека овие бремености се појавиле како резултат на интеракцијата на лекот со венлафаксин. Не се изведени студии за интеракција со хормонски контрацептиви.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни податоци за употреба на венлафаксин кај бремени жени.

Студиите кај животни демонстрираа репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Венлафаксин може да се администрира кај бремени жени само кога очекуваната корист го надминува можниот ризик.

Обсервационите податоци индицираат зголемен ризик (помалку од 2-пати) за постпартална хеморагија последователно на експозиција на SSRI/SNRI еден месец пред породувањето (погледнете во точка 4.4, 4.8).

Како што е случај и со другите инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI/SNRI), може да настанат симптоми на повлекување од терапија кај новороденчето ако венлафаксин се употребувал до или кратко по раѓањето. Некои новороденчиња изложени на венлафаксин доцна во третиот триместар развија компликации поради кои имаше потреба од хранење преку туба, поддршка на дишењето или продолжена хоспитализација. Вакви компликации може да настанат веднаш по породувањето.

Епидемиолошките податоци покажаа дека употребата на SSRI во бременоста, особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот за појава на перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN). Иако не беа спроведени студии за истражување на поврзаноста на PPHN со терапијата со SNRI, овој потенцијален ризик не може да се исклучи и со лекот Алвента земајќи го во предвид механизмот на дејство (инхибиција на повторното превземање на серотонин).

Кај новороденчиња чија мајка била на терапија со SSRI/SNRI доцна во бременоста, може да се појават следните симптоми: иритабилност, тремор, хипотонија, постојано плачење и потешкотии при цицање или спиење. Овие симптоми може да настанат поради серотонергичните дејства или поради изложеноста. Во повеќето случаи, овие компликации се забележуваат веднаш или во првите 24 часа од породувањето.

Доење

Венлафаксин и неговиот активен метаболит, О-десметилвенлафаксин, се излучуваат во мајчиното млеко. Постојат пост маркетиншки извештаи за бебиња кои биле доени, кај кои се појавило: плачење, иритабилност и невообичаени периоди на спиење. Симптомите кои се карактеристични за прекин на терапијата со венлафаксин се пријавени при прекин на доењето. Не може да се исклучи ризик за доенчето. Според тоа, треба да се донесе одлука дали да се продолжи/прекине доењето или да се продолжи/прекине терапијата со лекот Алвента, земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со лекот Алвента за мајката.

Плодност

Во една студија во која и мажјаци и женки стаорци биле изложени на О-десметилвенлафаксин била забележана намалена плодност. Значењето на овој наод за луѓето не е познато (погледнете во точка 5.3).



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Секој психоактивен медицински производ може да ја наруши способноста за расудување, размислување и моторните вештини. Поради тоа, пациентите на терапија со венлафаксин треба да бидат предупредени да внимаваат при возење или ракување со опасни машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Несаканите дејства кои биле пријавени во клиничките студии како многу чести ($> 1/10$) се гадење, сува уста, главоболка и потење (вклучувајќи нокно потење).

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства се наведени подолу според класата на системски органи, честотата на појавување и според сериозноста, почнувајќи од најсериозното во рамки на секоја категорија на честота на појавување.

Честотите на појавување се дефинираат со користење на следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$), многу ретки ($<1/10,000$), непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци).



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Систем на органи	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Агранулоцитоза *, Апластична анемија *, Панцитопенија *, Неутропенија *	Тромбоцитопенија *	
Нарушувања на имунолошкиот систем				Анафилактична реакција *		
Нарушувања на ендокриниот систем				Несоодветна секреција на антидиуретички хормон *	Зголемено ниво на пролактин во крвта *	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит		Хипонатремија *		
Психијатриски и нарушувања	Инсомнија	Конфузна состојба *, Деперсонализација *, Абнормални сонливи, Нервоза, Намалено либидо, Агитација *, Аноргазмија	Манија, Хипоманија, Халуцинации, Дерелизација, Абнормален оргазам, Бруксизам *, Апатија,	Делириум *		Суицидни идеи и суицидни однесувања ^a , Агресија ^b
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка *, Вртоглавица, Седација	Акатизија *, Тремор, Парестезија, Дисгезија	Синкопа, Миоклонус, Нарушена рамнотежа *, Абнормална координација *, Дискинезија *	Невролептични малигени синдроми (NMS) *, Серотонински синдром *, Конвулзии, Дистонија *	Тардивна дискинезија *	

1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Нарушувања на очите		Визуелно нарушување, Нарушена акомодација (фокусирање) вклучувајќи заматен вид, Мидријаза		Глауком од тесен агол *		
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт		Тинитус *				Вертиго
Кардијални нарушувања		Тахикардија, Палпитации *		Torsade de pointes*, Вентрикуларна тахикардија *, Вентрикуларна фибрилација, Пролонгиран QT на електрокардиограм *		Стрес кардиомиопатија (такотсубо кардиомиопатија)*
Васкуларни нарушувања		Хипертензија, наплив на топлина	Ортостатска хипотензија, Хипотензија *			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеа *, Зевање		Интерстицијална болест на белите дробови *, Белодробна еозинофилија *		
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење Сува уста, Запек	Дијареја *, Повраќање	Гастроинтестинални крвавења *	Панкреатитис *		
Хепатобилијарни нарушувања			Абнормален тест на функцијата на црниот дроб *	Хепатитис *		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Хиперхидроза * (вклучувајќи и нокно	Исип, Пруритус *	Уртикарија *, Алопеција *, Ехимоза,	Stevens-Johnson-ов синдром *, Токсична епидермална		



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	потење) *		Ангиедем *, Реакција на фотосензити вност	некролиза *, Еритема мултиформе *		
Мускулно- скелетни и нарушувања на сврзното ткиво		Хипертонија		Рабдомиолиза *		
Ренални и уринарни нарушувања		Уринарно колебање, Уринарна ретенција, Полакиуриа*	Уринарна инконтиненц ија			
Нарушувања на репродуктив ниот систем и градите		Менорагија *, Метрорагија *, Еректилна дисфункција, Нарушена ејакулација,				Постпартална хеморагија ^d
Општи нарушувања и состојби на местото на администрац ија		Замор, Астенија Морници *			Мукозна хеморагија *	
Испитувања		Зголемена телесна тежина, Намалена телесна тежина, Зголемено ниво на холестерол во крвта			Пролонгиран о време на крвавење *	

* Несакани дејства на лекот кои се идентификувани пост-маркетиншки

^a Во текот на терапијата со венлафаксин или рано по прекилот на терапијата биле пријавени случаи на самоубиствени идеи и самоубиствени однесувања (погледнете во точка 4.4).

^b Погледнете во точка 4.4

^c Во клиничките испитувања, инциденцата на главоболка при терапија со венлафаксин и плацебо била слична.

^d овој настан е пријавен за терапевтска класа на SSRI/SNRI (погледнете во точка 4.4, 4.6).

Прекин на терапијата



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Прекилот на терапијата со венлафаксин (особено нагло) често доведува до појава на симптоми на повлекување. Најчесто пријавени реакции се вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушувања на спиењето (вклучувајќи инсомнија и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, вертиго, главоболка и синдром на грип, нарушен вид и хипертензија. Вообичаено, овие несакани дејства се благи до умерени и се само-ограничувачки; сепак, кај некои пациенти може да бидат тешки и/или модифицирани. Затоа, се препорачува постепено намалување на дозите при прекин на терапијата со венлафаксин. Сепак, кај некои пациенти кога дозата се намали или за време на прекин на терапијата, се појави сериозна агресија и мисли за самоубиство (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација

Генерално, безбедносниот профил на венлафаксин (при плацебо контролираните клинички испитувања) кај деца и адолесценти (на возраст од 6 до 17 години) беше сличен со оној кај возрасните. Како и кај возрасните, може да настане намален апетит, губење на телесната тежина, зголемен крвен притисок и покачен холестерол во серумот (погледнете во точка 4.4).

При клиничките студии кај педијатриски пациенти, беше забележана појава на суицидални идеи. Исто така, постојат повеќе извештаи за непријателско однесување и за само-наштетување кое особено се појавува при мајор депресијата.

Следните несакани дејства биле во најголема мера забележани кај педијатриските пациенти: стомачна болка, агитација, диспепсија, ехимоза, епистакса и миалгија.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

За време на пост-маркетиншкото искуство, предозирање со венлафаксин беше забележано главно во комбинација со алкохол и/или други медицински производи. Најчести несакани дејства при предозирање вклучуваат: тахикардија, промени во нивото на свесност (од поспаност до кома), мидријаза, конвулзии и повраќање. Други несакани дејства вклучуваат: електрокардиографски промени (на пример пролонгација на QT интервалот, блок на гранка, пролонгирање на QRS сегментот), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, хипотензија, хипогликемија, вертиго и смрт.

Објавените ретроспективни студии утврдија дека предозирањето со венлафаксин може да биде асоцирано со зголемен ризик за фатален исход во споредба со оној забележан при употреба на SSRI антидепресиви, но понизок од оној кај трицикличните антидепресиви. Епидемиолошките студии покажаа дека пациентите третирани со венлафаксин имаат повисок ризик за суицид отколку пациентите третирани со SSRI антидепресиви. Не е јасен степенот до кој овој наод за зголемен ризик за фатален исход може да се поврзе со токсичноста на венлафаксин при предозирање наспроти некои карактеристики на пациентите третирани со венлафаксин. Рецептите за венлафаксин треба да се препишани за најниската количина од лекот со цел да се намали ризикот за предозирање.

Препорачан третман



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Се препорачуваат општи супортивни и симптоматски мерки. Срцевиот ритам и виталните знаци мора да бидат мониторирани. Кога постои ризик за аспирација, не се препорачува предизвикување на емега. Гастрична лаважа е индицирана ако може да се изведе брзо по ингестијата или кај симптоматски пациенти. Исто така, администрацијата на активен јаглен може да ја ограничи апсорпцијата на активната супстанција. Форсирана диуреза, дијализа, хемоперфузија и трансфузија нема да бидат од корист. Не постои специфичен антидот за венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Психоаналгетици, други антидепресиви, АТС код: N06AX16.

Механизам на дејство

Механизмот на антидепресивното дејство на венлафаксин кај луѓето се смета дека е поврзан со потенцирање на активноста на неуротрансмитерите во централниот нервен систем. Предклиничките студии покажаа дека венлафаксин и неговиот главен метаболит, О-десметил венлафаксин (ODV), се инхибитори на повторното превземање на серотонин и норадреналин. Исто така, венлафаксин слабо го инхибира превземањето на допамин. Венлафаксин и неговиот активен метаболит го намалуваат β -адренергичниот одговор и по акутна (еднократна) и по хронична администрација. Венлафаксин и ODV се многу слични во однос на нивното дејство врз повторното превземање на неуротрансмитерите и врзувањето со рецептори.

Венлафаксин, скоро нема афинитет за мускаринските, холинергичните, H_1 -хистаминергичните или α_1 -адренергичните рецептори *in vitro*, во мозокот на стаорците. Фармаколошкото дејство на овие рецептори може да доведе до појава на несакани дејства кои се забележани при употреба на други антидепресиви, како што се антихолинергични, седативни и кардиоваскуларни несакани дејства.

Венлафаксин нема инхибиторна активност на моноамино оксидазата (MAO).

In vitro студиите покажаа дека венлафаксин скоро и да нема афинитет за опијатните или бензодиазепинските рецептори.

Клиничка ефикасност и безбедност

Епизоди на мајор депресија

Ефикасноста на венлафаксин со брзо ослободување во третманот на епизоди на мајор депресија беше демонострирана во 5 рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани, краткотрајни студии со времетраење од 4 до 6 недели, при дози до 375 mg дневно. Ефикасноста на венлафаксин со модифицирано ослободување во третманот на епизоди на мајор депресија беше потврдена во 2 плацебо-контролирани, краткотрајни студии со времетраење од 8 и 12 недели, со дозен опсег од 75 до 225 mg дневно.

При една долготрајна студија, возрасни екстрахоспитални пациенти кои одговорија на терапијата со венлафаксин капсули со модифицирано ослободување за време на 8 неделното отворено испитување (75, 150 или 225 mg) беа рандомизирани да продолжат со истата доза на венлафаксин со модифицирано ослободување или со плацебо, до 26 недели од набљудувањето за релапс.



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Во друга долготрајна студија, беше утврдена ефикасноста на венлафаксин во превенција на рекурентни депресивни епизоди во период од 12 месеци при плацебо-контролирана, двојно-слепа клиничка студија кај возрасни екстрахоспитални пациенти со рекурентни епизоди на мајор депресија кои одговорија на терапијата со венлафаксин (100 до 200 mg дневно, два пати дневно) при последната епизода од депресијата.

Генерализирано анксиозно растројство

Ефикасноста на венлафаксин капсулите со модифицирано ослободување во терапија на генерализирано анксиозно растројство (GAD) беше утврдена за време на две 8 неделни плацебо-контролирани студии со фиксни дози (75 до 225 mg дневно), една 6 месечна плацебо-контролирана студија со фиксни дози (75 до 225 mg дневно) и една 6 месечна плацебо-контролирана студија со флексибилни дози (37,5, 75 и 150 mg дневно) кај возрасни нехоспитализирани пациенти.

Додека беше потврдена супериорноста на дозата од 37,5 mg/дневно во споредба со плацебо, оваа доза не беше конзистентно ефикасна како повисоките дози.

Социјално анксиозно растројство

Ефикасноста на венлафаксин капсулите со модифицирано ослободување при третманот на социјално анксиозно растројство беше утврдена за време на четири двојно-слепи, 12 неделни, мултицентрични, плацебо-контролирани студии со флексибилна доза и една двојно слепа, 6 месечна плацебо-контролирана студија со фиксна/флексибилна доза кај нехоспитализирани возрасни пациенти. Пациентите примаа дози во опсег од 75 до 225 mg дневно.

Немаше докази за поголема ефикасност на дозите од 150 до 225 mg дневно во споредба со 75 mg дневно во 6 месечната студија.

Панично растројство

Ефикасноста на венлафаксин капсулите со модифицирано ослободување во третманот на панични растројства беше утврдена при две двојно слепи, 12 неделни мултицентрични, плацебо-контролирани студии кај возрасни нехоспитализирани пациенти со панично растројство, со или без агорафобија. Почетната доза во студиите со панично растројство беше 37,5 mg дневно во период од 7 дена. Потоа пациентите примаа фиксни дози од 75 или 150 mg дневно во едната студија и 75 или 225 mg дневно во другата.

Ефикасноста беше исто така потврдена при една долготрајна, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со паралелни групи, за испитување на долготрајната безбедност, ефикасност и превенција на релапс кај возрасни нехоспитализирани пациенти кои одговорија на отворен третман. Пациентите продолжија да ја примаат истата доза на венлафаксин со модифицирано ослободување која што ја земаа на крајот на отворената фаза (75, 150 или 225 mg).

Кардијална електрофизиологија

Во темелно посветена QTc студија кај здрави луѓе, венлафаксин не го пролонгираше QT интервалот до било каков клинички значаен степен при супра-терапевтски дози од 450 mg/на ден (дадени како 225 mg два пати дневно).

Сепак, пријавени се постмаркетиншки случаи на пролонгација на QTc /TdP и вентрикуларна аритмија, особено при предозирање или кај пациенти со други ризик фактори за пролонгација на QTc /TdP (погледнете во точка 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетика

Венлафаксин екстензивно се метаболизира, примарно до активен метаболит О-десметил венлафаксин (ODV). Просечните $\pm$ SD плазма полу-животи на венлафаксин и ODV изнесуваат



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

5±2 часа и 11±2 часа, соодветно. Steady-state концентрации на венлафаксин и ODV се постигнуваат за 3 дена по перорална повеќекратна терапија. Венлафаксин и ODV имаат линеарна кинетика при дозиот опсег од 75 mg до 450 mg/дневно.

Апсорпција

Најмалку 92% од венлафаксин се апсорбира по еднократни перорални дози од венлафаксин со брзо ослободување. Апсолутната биорасположивост изнесува 40% до 45% поради пресистемскиот метаболизам. По администрација на венлафаксин со брзо ослободување, максимални плазматски концентрации на венлафаксин и ODV се постигнуваат за 2 и 3 часа, соодветно. По администрација на венлафаксин капсули со модифицирано ослободување, максимални плазматски концентрации на венлафаксин и ODV се постигнуваат за 5,5 часа и 9 часа, соодветно. При администрација на еднакви дневни дози на венлафаксин во облик на таблета со брзо ослободување или во облик на капсула со модифицирано ослободување, капсулата со модифицирано ослободување овозможува побавна стапка на апсорпција, но опсегот на апсорпција е ист во споредба со таблетата со брзо ослободување. Храната не влијае врз биорасположливоста на венлафаксин и ODV.

Дистрибуција

Венлафаксин и ODV минимално се врзуваат при терапевски концентрации за хуманите плазматски протеини (27% и 30%, соодветно). Волуменот на дистрибуција на венлафаксин при steady-state состојба изнесува 4,4±1,6 L/kg по интравенска администрација.

Биотрансформација

Венлафаксин подлежи на екстензивен хепатален метаболизам. *In vitro* и *in vivo* студиите покажуваат дека венлафаксин се метаболизира до неговиот главен активен метаболит, ODV, преку CYP2D6. *In vitro* и *in vivo* студиите покажуваат дека венлафаксин се метаболизира и до помал и помалку активен метаболит, N-десметилвенлафаксин, преку CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* студиите покажуваат дека венлафаксинот е слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксинот не ги инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Елиминација

Венлафаксин и неговите метаболити се елиминираат примарно преку бубрезите. Околу 87% од дозата на венлафаксин се наоѓа во урината за 48 часа како непроменет венлафаксин (5%), неконјугиран ODV (29%), конјугиран ODV (26%) или други помалку важни неактивни метаболити (27%). Просечните ± SD плазма рамнотежни клиренси на венлафаксин и ODV изнесуваат 1,3±0,6 L/h/kg и 0,4±0,2 L/h/kg, соодветно.

Посебни популации

Возраст и пол

Возраста и полот немаат сигнификантно влијание врз фармакокинетиката на венлафаксин и ODV.

Силни/слаби метаболизатори на CYP2D6

Концентрациите на венлафаксин во плазмата се повисоки кај слабите метаболизатори на CYP2D6 отколку кај силните метаболизатори. Бидејќи вкупната изложеност (AUC) на венлафаксин и ODV е слична и кај слабите и кај силните метаболизатори, нема потреба за различни режими на дозирање кај овие две групи.

Хепатално нарушување

Кај индивидуи со Child-Pugh A (благо хепатално нарушување) и Child-Pugh B (умерено хепатално нарушување), полу-животите на венлафаксин и ODV беа модифицирани во споредба со нормални индивидуи. Оралниот клиренс на венлафаксин и ODV беше намален. Беше



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

забележан висок степен на варијабилност помеѓу различни индивидуи. Податоците кај пациенти со тешки хепатални нарушувања се ограничени (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

Кај пациенти на дијализа, полу-животот на венлафаксин беше модифициран за околу 180% и клиренсот беше намален за околу 57% во споредба со нормалните индивидуи, додека полу-животот на елиминација на ODV беше модифициран за околу 142% и клиренсот беше намален за околу 56%. Потребно е прилагодување на дозите кај пациенти со тешки ренални заболувања и кај пациенти кај кои има потреба од хемодијализа (погледнете во точка 4.2).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите со венлафаксин кај стаорци и глвци не покажаа докази за карциногеност. Во широк опсег на *in vitro* и *in vivo* тестови, венлафаксин немаше мутагено дејство.

Во студиите на животни кои ја испитуваа репродуктивната токсичност кај стаорци беше забележано зголемување на тежината на младите, зголемување на бројот на мртвородени младенчиња и зголемена смртност на младенчињата за време на првите 5 дена од лактацијата. Не е позната причината за овие смртни случаи. Овие ефекти настануваат при доза од 30 mg/kg/дневно што е 4 пати поголема од дневната доза кај луѓето од 375 mg венлафаксин (на база на mg/kg). Дозата при која немаше ефект при овие истражувања беше 1,3 пати поголема од дозата кај луѓето. Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

При една студија при која и машки и женски стаорци беа изложени на ODV беше забележана намалена плодност. Ова изложување беше околу 1 до 2 пати поголемо од хуманата доза на венлафаксин од 375 mg/дневно. Не е позната релевантноста на овој податок за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Капсули од 37,5 mg

- Јадро на капсулата:

сахароза
пченкарен скроб
хидроксипропил целулоза
повидон
етилцелулоза
дибутил себакат
талк

- Обвивка на капсулата:

желатин
црвен железно оксид (E172)
титаниум диоксид (E171)

Капсули од 75 mg и 150 mg

- Јадро на капсулата:

сахароза
пченкарен скроб
хидроксипропил целулоза
повидон
етилцелулоза



1.3.1	Venlafaxine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

дибутил себакат

талк

- Обвивка на капсулата:

желатин

црвен железо оксид (E172)

титаниум диоксид (E171)

жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (Al/PVC/PVDC фолија): 28 тврди капсули со модифицирано ослободување, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Алвента тврди капсули со модифицирано ослободување 37,5 mg

Алвента тврди капсули со модифицирано ослободување 75 mg

Алвента тврди капсули со модифицирано ослободување 150 mg

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28/06/2007

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2024 год.

