

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

VELAFAX®XL/ ВЕЛАФАКС ХЛ капсули со продолжено ослободување 75 mg
VELAFAX®XL/ ВЕЛАФАКС ХЛ капсули со продолжено ослободување 150 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Velafax XL 75 mg капсула со продолжено ослободување содржи 75 mg венлафаксин во форма на венлафаксин хидрохлорид.

Една Velafax XL 150 mg капсула со продолжено ослободување содржи 150 mg венлафаксин во форма на венлафаксин хидрохлорид.

Експципиенси:

VELAFAX®XL/ВЕЛАФАКС ХЛ 75 mg капсули со продолжено ослободување содржат 0,001672 mg боја Sunset yellow (E110).

VELAFAX®XL/ВЕЛАФАКС ХЛ 150 mg капсули со продолжено ослободување содржат 0,04692 mg боја Sunset yellow (E110).

За комплетната листа на експципиенси погледнете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

❖ капсула со продолжено ослободување, тврда

Velafax XL 75 mg капсули со продолжено ослободување се тврди желатински капсули со жолта капа и безбојно транспарентно капсуларно тело. Содржина на капсулите се пелети со бела до речиси бела боја.

Velafax XL 150 mg капсули со продолжено ослободување се тврди желатински капсули со темно жолта капа и безбојно транспарентно капсуларно тело. Содржина на капсулите се пелети со бела до речиси бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- лекување на големо депресивно нарушување
- превенција на релапс на големи епизоди на депресија
- лекување на генерализирано анксиозно нарушување
- лекување на социјално анксиозно нарушување (социјална фобија)
- лекување на панично нарушување со или без агорафобија

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА



Големо депресивно нарушување

Препорачаната почетна доза на венлафаксин капсули со продолжено ослободување е 75 mg еднаш дневно. Зависно од одговорот на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 375mg/ден. Се препорачува зголемување на дозата во интервали од 2 недели или повеќе. Доколку е клинички оправдано (поради тежината на симптомите) дозата може да се зголеми и во пократки интервали, но не пократки од 4 дена.

Поради зголемената можност од појава на несакани дејства при поголеми дози, пред зголемувањето на дозите треба да се направи клиничка проценка (видете дел 4.4.). Дозата на одржување треба да биде најниската ефикасна доза.

Пациентите треба да се лекуваат доволно долго, по правило неколку месеци или подолго. Позитивните ефекти од лекувањето и висината на дозата потребно е да се проценуваат во редовни интервали. Долготрајното лекување може да биде корисно во превенција на релапс на големи епизоди на депресија. Воглавно се препорачува дозата за превенција на релапс да биде иста како и дозата применета во текот на лекувањето на почетните епизоди на болеста.

По повлекувањето на симптомите, лекувањето потребно е да се продолжи уште најмалку 6 месеци.

Генерализирано анксиозно нарушување

Препорачаната доза на венлафаксин капсули со продолжено ослободување е 75 mg еднаш дневно. Зависно од одговорот на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 225 mg/ден. Се препорачува зголемување на дозата во интервали од 2 недели или повеќе.

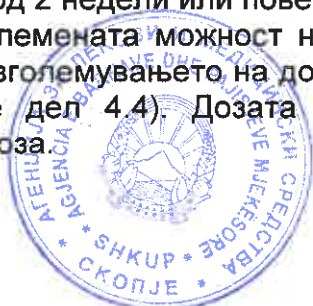
Поради зголемената можност на појава на несакани дејства при поголеми дози, пред зголемувањето на дозите треба да се направи клиничка проценка (видете дел 4.4.). Дозата на одржување треба да биде најниската ефикасна доза.

Пациентите треба да се лекуваат доволно долго, по правило неколку месеци или подолго. Позитивните ефекти од лекувањето и висината на дозата потребно е да се проценуваат во редовни интервали.

Социјално анксиозно нарушување

Препорачаната почетна доза на венлафаксин капсули со продолжено ослободување е 75 mg еднаш дневно. Нема докази дека поголемите дози имаат подобар ефект во лекувањето. Меѓутоа, зависно од одговорот на пациентот, треба да се разгледа можноста дозата да се зголеми до максимално 225mg/ден. Се препорачува зголемување на дозата да биде во интервали од 2 недели или повеќе.

Поради зголемената можност од појава на несакани дејства при поголеми дози, пред зголемувањето на дозите треба да се направи клиничка проценка (погледнете дел 4.4.). Дозата на одржување треба да биде најниската ефикасна доза.



Пациентите треба да се лекуваат доволно долго, по правило неколку месеци или подолго. Позитивните ефекти од лекувањето и висината на дозата потребно е да се проценуваат во редовни интервали

Панично растројство

Се препорачува примена на доза од 37,5 mg еднаш дневно во тек на седум дена. Дозата потоа треба да се зголеми до максимално 75 mg/ден. Зависно од одговорот на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 225 mg/ден. Се препорачува зголемување на дозата во интервали од 2 недели или повеќе.

Поради зголемената можност на појава на несакани дејства при поголеми дози, пред зголемувањето на дозата треба да се направи клиничка проценка (погледнете дел 4.4). Дозата на одржување треба да биде најниската ефикасна доза.

Пациентите треба да се лекуваат доволно долго, по правило неколку месеци или подолго. Позитивните ефекти од лекувањето и висината на дозата потребно е да се проценуваат во редовни интервали.

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата на венлафаксин кај постари пациенти, само заради возраста. Од друга страна сепак е потребно внимание во лекувањето на постарите пациенти, поради можното оштетување на бубрезите, односно промена во чувствителноста и афинитетот на невротрансмитерите што може да се појави во постара возраст.

Секогаш треба да се користи најниската ефикасна доза, односно потребно е да се следат пациентите во случај да биде потребно зголемување на дозите.

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на венлафаксин кај деца и адолесценти. Контролираните клинички испитувања, спроведени кај деца и адолесценти на возраст под 18 години со големи депресивни нарушувања, не покажале ефикасност на венлафаксин, ниту ја подржуваат неговата примена во лекувањето на пациенти со таа возраст. (погледнете дел 4.4 и 4.8).

Ефикасноста и безбедноста на венлафаксин во други индикации, кај деца и адолесценти помлади од 18 години не е утврдена.

Намалена хепатална функција

Кај пациенти со благи до умерени нарушувања на функцијата на црниот дроб, општо е потребно да се разгледа можноста за намалување на дозата за 50%. Меѓутоа може да биде потребно индивидуално прилагодување на дозата поради разлики во клиренсот.

Не се достапни податоци за употреба на венлафаксин кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб. Поради тоа потребно е претпазливост при употребата на овој лек, а дозата треба да се намали и за повеќе од 50%. Исто така треба да се процени односот корист/ризик при лекувањето на овие пациенти.

Намалена бубрежна функција



Кај пациенти со нарушувања на бубрезите, кај кои гломеруларната филтрација е 30-70 ml/min, дозата не е потребно да се прилагодува, но е потребно особено внимание. Кај пациенти кои се на хемодијализа односно кај пациенти со тешки оштетувања на бубрезите (GF < 30 ml/min) потребно е да се намали дозата на лекот за 50%.

Меѓутоа може да биде потребно индивидуално прилагодување на дозата заради интериндивидуални варијабилности во клиренсот.

Апстиненцијални симптоми при прекин на терапијата со венлафаксин

Треба да се избегнува нагло прекинувањето на лекувањето со венлафаксин. При прекин на терапијата со венлафаксин се препорачува постепено намалување на дозата во текот од најмалку 1-2 недели, со цел да се намали можноста од несакани дејства (погледнете делови 4.4 и 4.8). Во случај при намалување на дозата или по прекин на терапијата, да се појават неподносливи симптоми за пациентот треба да се разгледа можноста за враќање на претходно пропишаната доза. Дополнително, лекарот може да продолжи постепено да ја намалува дозата.

Метод на администрација

За перорална употреба

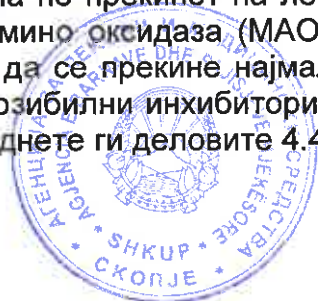
Velafax XL капсули со продолжено ослободување се препорачува да се земаат со храна, во исто време секој ден. Капсулите треба да се проголтаат цели со течност. Капсулата не смее да се крши, гмечи, цвака или да се става под вода.

Пациентите лекувани со Велафакс таблети може да преминат на лекување со Velafax XL капсули со продолжено ослободување. На пример ако пациентот до сега користел Velafax таблети 37,5 mg двапати дневно може да премине на лекување со Velafax XL 75 mg капсули со продолжено ослободување еднаш дневно. Можеби ќе биде потребно индивидуално прилагодување на дозата.

Velafax XL капсули со продолжено ослободување содржи пелети со активна супстанција која бавно се ослободува во дигестивниот тракт. Дел од пелетите што нема да се апсорбираат може да се видат во фецесот.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- преосетливост на венлафаксин или на било која компонента на лекот, наведена во дел 6.1;
- истовремена употреба на венлафаксин со иререверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори), што може да предизвика серотонински синдром со следниве симптоми: агитација, тремор и хипертермија. Употребата на венлафаксин може да се започне најрано 14 дена по прекилот на лекувањето со иререверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори). Употребата на венлафаксин треба да се прекине најмалку 7 дена пред почеток на лекувањето со иререверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори) (погледнете ги деловите 4.4 и 4.5).



4.4 ПРЕДУПРЕДУВАЊА И МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Предозирање

Пациентите треба да се советуваат да не користат алкохол, имајќи ги предвид неговите ефекти врз ЦНС и потенцијалот за клиничко влошување на психијатриските состојби, како и потенцијалот за несакани интеракции со венлафаксин, вклучително и депресивни ефекти на ЦНС (погледнете дел 4.5). Пријавено е предозирање со венлафаксин претежно во комбинација со алкохол и други медицински производи, вклучително и случаи со фатален исход (поглавје 4.9).

Венлафаксин треба да се пропишува во најмала количина во согласност со доброто управување со пациентот, со цел да се намали ризикот од предозирање (погледнете дел 4.9).

Суицид/суицидни мисли и клиничко влошување

На депресијата е придружен и зголемен ризик од суицидални мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицид). Тој ризик постои се додека не дојде до значајна ремисија. Со оглед на тоа дека до подобрување не мора да дојде во тек на првите неколку недели на лекувањето, пациентите треба внимателно да се набљудуваат се додека не дојде до подобрување. Клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид е зголемен во тек на раните фази од опоравувањето.

Другите психијатриски нарушувања кои се лекуваат со венлафаксин може исто така да бидат поврзани со зголемен ризик од настани врзани со суицид. Освен тоа, тие нарушувања може да постојат истовремено со големи депресивни нарушувања (коморбидитет). Истите мерки на претпазливост кои се применуваат при лекувањето на пациенти со големи депресивни нарушувања, мора да се применат и при лекување на пациенти со други психијатриски нарушувања.

Пациенти со историја на суицидални настани или оние кои покажуваат во значителен степен суицидални мисли пред почетокот на третманот, се со поголем ризик за појава на суицидални мисли или обиди за суицид, и треба внимателно да се следат за време на третманот.

Мета анализа на плацебо контролирани клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни пациенти помлади од 25 години со психијатриски пореметувања покажале зголемен ризик за суицидално однесување во групите кои употребувале антидепресиви споредено со групата која употребувала плацебо.

Потребно е внимателно да се следат пациентите во тек на лекувањето, особено оние со висок ризик и тоа особено во ран стадиум на лекување и при промена на дозирањето.

Пациенти, (и оние кои се грижат за пациентите) треба да се предупредат од потребата од пратење во случај на било какво клиничко влошување, појава на суицидални мисли и однесување и невообичаени промени во однесувањето. Во случај овие симптоми да бидат присутни веднаш треба да се побара медицински совет.

Педијатриска популација



Velafax XL капсули со продолжено ослободување не смеат да се користат во лекување на деца и адолесценти помлади од 18 години. Во клиничките испитувања на употреба на антидепресиви кај деца и адолесценти воочена е зголемена зачестеност на суицидално однесување (обиди за суицид и суицидални мисли) и непријателство (агресија, опонирање и лутина) во однос на групата која употребувала плацебо. Ако на темел на клиничката проценка сепак се одлучи да се употребува венлафаксин, пациентите треба внимателно да се набљудуваат за да на време се установи појавата на евентуални суицидални симптоми. Нема податоци за безбедноста на долготрајна употреба во поглед на растот, созревањето, односно развој на когнитивни функции и однесувања.

Серотонински синдром

Како и при употребата на други серотонергички лекови, серотонинскиот синдром и неуролептичкиот малигнен синдром, потенцијално смртоносни болести може да се појават и при примена на венлафаксин, особено во случај на негова истовремена употреба со други агенси кои можат да влијаат на серотонергичниот систем на невротрансмитери (вклучувајќи триптани, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs), инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин(SNRIs), амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион, фентанил и неговите аналози, трамадол, бупренорфин, декстрометорфан, папентадин, петидин, метадон и пентазокин),

со лекови кои го оштетуваат метаболизмот на серотонин (како инхибитори MAO пр.метиленско сино) или со антипсихотици или други антагонисти на допамин (погледнете дел. 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотонински синдром може да вклучуваат промени во менталната состојба (агитација, халуцинации, кома), нестабилност на автономниот вегетативен систем (тахикардија, нестабилен крвен притисок, хипертермија), невромускуларни отстапувања (хиперрефлексија, некординација) и/или гастриинтестинални симптоми (мачнина, повраќање, дијареа). Тешкиот облик на серотонински синдром е сличен со неуролептичкиот малигнен синдром што вклучува хипертермија, грчеви во мускулите, нестабилност на автономниот вегетативен синдром со можна брза промена на виталните знаци и менталната состојба. Потребно е внимателно следење на пациентите во случаи кога истовремено се употребува венлафаксин со лекови кои влијаат на серотонергичкиот/допаминергичкиот систем на невротрансмисија, особено при воведувањето на терапијата и зголемувањето на дозата. Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин со прекурсори на серотонин (како додатоци на триптофан).

Глауком со затворен агол

Забележана е појава на мидријаза при употреба на венлафаксин. Заради тоа пациенти со покачен интра-окуларен притисок или со ризик од Глауком со низок агол треба внимателно да се следат.

Крвен притисок



При употреба на венлафаксин забележано е покачување на крвниот притисок зависно од дозата. Во постмаркетиншкото следење забележани се случаи на сериозно покачување на крвниот притисок кои барале итно лекување. Заради тоа се препорачува контрола на притисокот кај пациенти кои употребувале венлафаксин. Веќе постоечката хипертензија треба да се контролира пред почетокот на лекувањето со венлафаксин. Крвниот притисок треба повремено да се контролира, а особено по започнувањето на лекувањето со венлафаксин како и при секое покачување на дозата. Претпазливост е потребна кај пациенти кај кои постоечката состојба може да се загрози со пораст на крвниот притисок, како на пример кај пациенти со пореметувања во функцијата на срцето.

Срцева фреквенција

Зголемување на срцевата фреквенција може да се појави особено при земање на поголеми дози. Претпазливост е потребна кај пациенти кај кои постојаната состојба може да се загрози со пораст на срцевата фреквенција.

Болести на срце и опасност од аритмии

Примената на венлафаксин не е испитувана кај пациенти со скорешен инфаркт на миокардот и нестабилни болести на срцето. Поради тоа венлафаксин кај таквите пациенти мора да се применува со внимание.

По ставањето на лекот во промет, забележани се случаи на пролонгирање на QT интервалот, Torsade de Pointes (TdP), вентрикуларна тахикардија и фатални срцеви аритмии, особено при предозирање со венлафаксин или кај пациенти со други ризик фактори за пролонгирање на QT интервалот/TdP. Поради тоа пред лекувањето со венлафаксин треба да се направи анализа на односот корист/ризик од земањето на лекот кај пациенти со зголемен ризик од сериозни срцеви аритмии или пролонгирање на QT интервалот (види дел 5.1).

Конвулзија

При примена на венлафаксин може да дојде до појава на конвулзии. Како и кај останатите антидепресиви и венлафаксин е потребно да се воведува со внимание кај пациенти со историја на конвулзии т.е. таквите пациенти потребно е внимателно да се набљудуваат. Терапијата потребно е да се прекине во случај на појава на конвулзии.

Хипонатриемија

Случаи на хипонатриемија и/или синдром на прекумерна секреција на антидиуретскиот хормон (SIADH) може да се појават во тек на терапијата со венлафаксин. Овие состојби обично се јавуваат кај хиповолемични пациенти или дехидрирани пациенти. Поради тоа потребна е претпазливост кај пациенти со зголемен ризик од хипонатриемија, како што се постари пациенти, пациенти на терапија со диуретици т.е. хиповолемични пациенти.

Крварење

Лекувањето со инхибитори на повторно превземање на серотонин може да доведе до намалена функција на тромбоцитите. Настани поврзани со крварења се забележани при употребата на SSRI и SNRI кои се манифестирале како ехимози, хематоми, епистакса и петехии се до



гастроинтестинални и опасни по живот хеморагии. Кај пациенти кои се лекуваат со венлафаксин, зголемен е ризикот од крварење (хеморагија). Како и кај другите инхибитори на повторно превземање на серотонин, венлафаксин е потребно да се користи со претпазливост кај пациенти со склоност кон крварење, вклучувајќи ги и пациентите кои употребуваат антикоагуланси и лекови кои влијаат на функцијата на тромбоцитите. SSRI / SNRI може да го зголемат ризикот од постпартална хеморагија (видете делови 4.6. и 4. 8.)

Серумски холестерол

Клинички релевантни покачувања на серумскиот холестерол биле забележани кај 5.3% од пациентите третирани со венлафаксин и 0.0% кај пациентите кои употребувале плацебо за период од најмалку 3 месеци во плацебо-контролирани испитувања. Треба да се земе во предвид мерење на нивоата на серумскиот холестерол за време на долготрајна терапија.

Истовремена употреба на лекови за слабеење

Безбедноста и ефикасноста на терапијата со венлафаксин во комбинација со средства за губење во тежина, вклучувајќи фентермин, не се утврдени. Истовремена употреба на венлафаксин и средства за слабеење не се препорачува. Венлафаксин не е индициран за слабеење сам или во комбинација со други лекови.

Манија/хипоманија

Кај пациенти кои употребувале антидепресиви, вклучувајќи венлафаксин, ретко е забележана појава на манија/хипоманија. Како и кај останатите антидепресиви, венлафаксин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со фамилијарна историја на биполарни нарушувања.

Агресија

Појавата на агресија забележана е кај мал број на пациенти кои се лекувале со антидепресиви, вклучувајќи го и венлафаксин. Оваа појава забележана је особено за време на започнувањето на терапијата, промена на дозирањето и прекин на терапијата. Како и останатите антидепресиви и венлафаксин треба внимателно да се користи кај пациенти кои во минатото имале појава на агресија.

Симптоми при прекинување на терапијата

Симптомите на повлекување кога третманот ќе се прекине се вообичаени, особено ако прекилот е нагол (погледнете 4.8, Несакани Дејства). Во клиничките испитувања несаканите реакции приметени при престанок на третманот се појавиле кај приближно 31% од пациентите лекувани со венлафаксин и кај приближно 17% пациенти лекувани со плацебо. Ризикот од појава на симптоми на повлекување може да зависи од различни фактори вклучувајќи го траењето на терапијата, дозата и брзината на намалување на дозата.

Најчесто пријавени симптоми на повлекување се: вртоглавица, сензорни пореметувања (вклучувајќи парестезии), пореметувања на сонот (вклучувајќи несоница и невообичаени соншта), немир, анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, потење, главоболка, дијареа, палпитации и емоционална



нестабилност. Воглавно овие симптоми се благи до умерени, сепак, кај некои пациенти тие може да бидат и со јак интензитет. Тие обично се јавуваат првите неколку дена од прекилот на терапијата, но многу ретко се пријавени такви симптоми и кај пациенти кои од невнимание пропуштиле доза. Воглавно овие симптоми се само-ограничувачки и обично се повлекуваат за 2 недели, иако кај некои поединци тие може да трајат и подолго (2-3 месеци или повеќе). Заради тоа се советува венлафаксин постепено да се намалува при прекин на третманот во период од неколку недели или месеци, према потребите на пациентот (погледнете 4.2):

Психомоторна вознемиреност/акатизија

Употребата на венлафаксин била поврзана со развој на психомоторна вознемиреност (акатизија), која се карактеризира со субјективно непријатна или исцрпувачка вознемиреност и потреба за движење често придружена со неспособност за мирно стоење и седење. Ова најчесто се случува во првите неколку недели од лекувањето. Кај пациенти кои ќе развијат такви симптоми, зголемување на дозата може да биде штетно.

Сува уста

Појавата на сува уста е опишана кај 10% пациенти кои земале венлафаксин. Оваа појава може да го зголеми ризикот од настанување на кариес, поради што потребно е посебно да се внимава на хигиената на забите или на усната шуплина.

Дијабетес

Лекувањето со инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs) или венлафаксин кај пациенти кои боледуваат од дијабетес може да ја поремети контролата на гликемијата. Контролата на гликемија треба внимателно да се набљудува, а дозата на инсулин и/или орални хипогликемични лекови може ќе биде потребно да се прилагоди.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI)/ инхибитори на повторно преземање на серотонин и норадреналин (SNRI) може да предизвикаат појава на симптоми на сексуална дисфункција (видете дел 4.8). Пријавени се случаи на долготрајна сексуална дисфункција каде симптомите постоеле и по прекин на терапијата со SSRI/SNRI.

Интеракции на лекот

Забележани се лажно позитивни резултати на имуно тестовите за фенциклидин (PCP) и амфетамин во примероците од урина кај пациенти кои користат венфлаксин. Тоа е поради недостатокот на специфичност на примероците за тестирање. Лажно позитивни резултати од тестовите може да се очекуваат и неколку дена по прекилот на терапијата со венфлаксин. Потврдни тестови, како гасна хроматографија/масена спектрометрија, може да го разликува венфлаксинот од фенциклидин (PCP) и амфетамин.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ



Инхибитори на моноаминооксидаза (MAO)

Иререверзибилни (неселективни) инхибитори на моноаминооксидаза MAOI

Венлафаксин не смее да се применува во комбинација со иререверзибилни неселективни MAOI. Употребата на венлафаксин може да започне најрано 14 дена по прекилот на лекувањето со иререверзибилни неселективни MAOI. Примената на венлафаксин треба да се прекине најмалку 7 дена пред почетокот на лекувањето со иререверзибилни неселективни MAOI (погледнете дел 4.3 и 4.4).

Реверзибилни селективни инхибитори на MAO (моклобемид)

Поради ризикот од серотонински синдром, не се препорачува употреба на комбинација на венлафаксин со реверзибилни и селективни инхибитори на MAOI, како моклобемид. По лекувањето со реверзибилни инхибитори на MAO, може да се направи и размак пократок од 14 дена пред воведувањето на терапијата со венлафаксин. Се препорачува да се прекине терапијата со венлафаксин најмалку 7 дена пред почетокот на терапијата со реверзибилни инхибитори на MAO (погледнете дел 4.4).

Реверзибилни неселективни инхибитори на MAOI (линезолид)

Антибиотикот линезолид е слабо реверзибилен и неселективен инхибитор на MAOI и не смее да се дава на пациенти кои се лекуваат со венлафаксин (погледнете дел 4.4).

Тешки несакани дејства се забележани кај пациенти кои тукушто ја прекинале терапијата со венлафаксин пред воведувањето на инхибитори на MAO. Тие несакани дејства вклучуваат: тремор, миоклонус, дијафореза, мачнина, повраќање, црвенило на лицето, вртоглавица и хипетермија, со симптоми налик на невролептичен малигнен синдром односно конвулзии и смрт.

Серотонински синдром

Како и при употребата на други серотонергички лекови, серотонинскиот синдром и невролептичкиот малигнен синдром, потенцијално смртоносни болести може да се појават и при примена на венлафаксин, особено во случај на негова истовремена употреба со други агенси кои можат да влијаат на серотонергичниот систем на невротрансмитери (вклучувајќи триптани, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs), инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин (SNRIs), амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, папентадин, петидин, метадон и пентазокин), со лекови кои го оштетуваат метаболизмот на серотонин (како инхибитори MAO пр. метиленско сино), со прекурсори на серотонин (како додатоци на триптофан) или со антипсихотици или други антагонисти на допамин (погледнете дел. 4.3 и 4.5).

Ако е клинички потребна истовремена терапија со венлафаксин и одредени селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин или инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин, односно агонисти на рецепторите на серотонин, се советува внимателно следење на пациентите, особено при воведувањето на терапијата и зголемувањето на



дозата. Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин и прекурсори на серотонин, како и додатоци на триптофан(погледнете дел 4.4).

Супстанции кои делуваат на централниот нервен систем

Ризикот од примена на венлафаксин во комбинација со други супстанции кои делуваат на централниот нервен систем не е систематски проценета. Поради тоа се препорачува претпазливост при употреба на венлафаксин во комбинација со други супстанции кои делуваат на централниот нервен систем.

Етанол

Пациентите треба да се советуваат да не користат алкохол, имајќи ги предвид неговите ефекти врз ЦНС - и потенцијалот за клиничко влошување на психијатриските состојби и потенцијалот за несакани интеракции со венлафаксин, вклучително и депресивни ефекти на ЦНС.

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Ризикот за продолжување на QTc и/или вентрикуларни аритмии (не пример, Tdp) е зголемен со истовремена употреба на други медицински производи кои го продолжуваат QTc интервалот. Коадминистрација на овие медицински производи треба да се избегне (види дел 4.4).

Релевантни класи:

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

Листата не е целосна и други познати производи кои значајно го зголемуваат QT интервалот треба да бидат избегнати.

Дејство на другите лекови на венлафаксин

Кетоконазол(инхибитор CYP3A4)

Фармакокинетичкото испитување со кетоконазол, кај пациенти со зголемен метаболизам на CYP2D6 и слаб метаболизам на CYP2D6, резултирал со поголеми површини под кривата на венлафаксин (70% кај испитаниците со слаб и 21% кај испитаници со зголемен метаболизам) и О-десметилвенлафаксин (33%кај испитаници со слаб и 23% кај испитаници со зголемен метаболизам) по примена на кетоконазол. Истовремена употреба на инхибитори на CYP3A4 (пример атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, поаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да ги зголемат нивоата на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Поради тоа се советува претпазливост кај пациенти кои истовремено земаат некој инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин.

Дејство на венлафаксин на други лекови

Литиум



Истовремена употреба на венлафаксин и литиум може да доведе до појава на серотонински синдром (погледнете дел "Серотонински синдром").

Диазепам

Венлафаксин нема дејство врз фармакокинетичкиот и фармакодинамичкиот профил на диазепам односно на неговиот активен метаболит десметилдиазепам. Фармакокинетичките профили на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин не биле значително променети со администрацијата на диазепам. Не е познато дали постои фармакокинетичка и/или фармакодинамичка интеракција со друго бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин не влијаел на фармакокинетиката на имипрамин и 2-ОН-имипрамин. При примена на дневна доза од 75mg до 150mg венлафаксин, воочено е зголемување на AUC на 2-ОН-имипрамин за 2,5 до 4,5 пати. Имипрамин не влијаел на фармакокинетиката на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Не е познато клиничкото значење на овие интеракции. При истовремена употреба на венлафаксин и имипрамин потребна е претпазливост.

Халоперидол

Во едно фармакокинетичко истражување на истовремена употреба на венлафаксин со халоперидол, воочено е 42% опаѓање на вкупниот клиренс, 70% покачување на AUC и 88% покачување на C_{max} на халоперидол, додека полуживотот на елиминација останал непроменет. Ова е потребно да се земе во предвид кај пациентите кои се истовремено на терапија со венлафаксин и халоперидол. Не е познато клиничкото значење на оваа интеракција.

Рисперидон

Венлафаксин ја зголемил површината под AUC на рисперидон за околу 50%, но значајно не го променил фармакокинетичкиот профил на вкупната активна супстанција (рисперидон и 9-хидроксирисперидон). Клиничкото значење на оваа интеракција не е познат.

Метопролол

Во испитувањето на фармакокинетичките интеракции на истовремена употреба на венлафаксин и метопролол кај здрави доброволци, дошло до зголемување на концентрацијата на метопролол во плазмата за околу 30-40%, без промена на концентрацијата во плазмата на неговиот активен метаболит, α -хидроксиметопролол. Не е познато клиничкото значење на овој наод кај хипертензивни пациенти. Метопролол не го променил фармакокинетичкиот профил на венлафаксин или на неговиот активен метаболит О-десметилвенлафаксин. При истовремена употреба на венлафаксин и метопролол потребна е претпазливост.

Индинавир

Една фармакокинетичка студија со индинавир покажала 28% намалување на AUC и 36% намалување на C_{max} на индинавир. Индинавир не влијаел врз



фармакокинетиката на венлафаксин и О-десметил венлафаксин. Клиничкото значење на наведената интеракција не е познато.

Лекови метаболизирани од CYP450 изоензими

In vivo студиите покажале дека венфлаксин е слаб инхибитор на CYP2D6. Венфлаксин не ги инхибира CYP3A4 (алпразолам и карбамезапин, CYP1A2 (кофеин), CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (диазепам) in vivo.

Орални контрацептиви

Во пост маркетиншкото искуство несакана бременост била пријавена кај пациенти кои користеле орални контрацептиви за време на венлафаксин. Нема доказ дека овие бремености биле резултат на интеракција на лекот со венфлаксин. Ниту една студија на интеракција со хормонални контрацептиви не била спроведена.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема адекватни податоци од употребата на венлафаксин кај бремени жени. Испитувања вршени на животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за човекот не е познат. Венлафаксин не треба да се користи за време на бременост освен ако очекувана корист за мајката е поголема од потенцијалниот ризик за детето.

Како и при примена на други инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs/SNRIs), кај новороденчиња може да се појават симптомите на повлекување, ако венлафаксин се употребува до породувањето. Кај одреден број на новороденчиња изложени на венлафаксин на крајот на третото тримесечје на бременоста, се јавиле компликации кои барале назогастрично хранење, респираторна потпора и продолжена хоспитализација. Таквите компликации може да се јават веднаш по породувањето.

Епидемиолошките податоци покажуваат дека примената на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs) во бременоста, а особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна белодробна хипертензија кај новороденчето. Иако не се спроведени испитувања за поврзаноста на перзистентната белодробна хипертензија кај новороденчето и терапијата со инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин, тој потенцијален ризик не може да се исклучи ако се земе во обзир механизмот на делување на венлафаксин (инхибиција на повторно превземање на серотонин).

Следниве симптоми се забележани кај новороденчињата чии мајки земале селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин/инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин во доцната бременост: раздразливост, тремор, хипотонија, постојано плачење и тешкотии при цицањето и спиењето. Овие симптоми може да се предизвикани било со серотонергичкото делување или симптоми на изложеноста на лекот. Во поголемиот број на случаи симптомите се забележани веднаш или по 24 часа по породувањето.



Опсервациските податоци укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2 пати) на постпартална хеморагија по изложеност на SSRI / SNRI во рок од еден месец пред раѓањето (видете делови 4.4. и 4.8.)

Доење

Венлафаксин и неговиот активен метаболит О-десметилвенлафаксин се излучуваат во мајчиното млеко. По ставање на лекот во промет, забележани се следниве симптоми кај одреден број на доенчиња: плачење, раздразливост и пореметување на распоредот на спиење. Симптоми конзистентни со симптомите на повлекување по престанокот на употребата на венлафаксин, се забележани и по прекинот на доењето. Бидејќи не може да се исклучи ризикот за доенчето, треба да се донесе одлука за продолжување/престанување на доењето или продолжување/престанување на употребата на венлафаксин, при тоа земајќи ја во обзир користа од доењето за детето и користа од венлафаксин при примена кај жената.

Плодност

Во испитувањата во кои и мажјаци и женки стаорци биле изложени на О-десметилвенлафаксин, воочена е намалена плодност. Важноста на наодите за луѓето е непозната (видете дел 5.3).

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Сите лекови од групата на антипсихотици може да влијаат на судот, мислењето и моториката. Пациентите кои употребуваат венлафаксин треба да се предупредат пред да возат и да ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчесто забележани несакани дејства во клиничките испитувања (>1/10) биле: мачнина, сува уста, главоболка и потење (вклучувајќи и ноќно потење). Несаканите дејства наведени подолу се разврстени по органскиот систем и зачестеноста:

Зачестеноста се дефинира на следниов начин: многу чести $\geq 1/10$; чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); не е познато (не може да се процени врз основа на достапните податоци)

Органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести	ретки	Многу ретки	Не е познато
Пореметувања на крвта и лимфниот систем				Агранулоцитоза*, апластична анемија*, неутропенија и панцитопенија	Тромбоцитопенија*	
Ендокрини нарушувања				Синдром несоодветно лачење на антидиуретски хормон*	Зголемено ниво на пролактин во крвта*	
Нарушување на црн дроб и жолчка						Хепатитис
Нарушувања на		Намален		Хипонатремија*		



метаболизмот и исхраната		апетит				
Нарушувања на нервен систем	Главобо лка ^{с*} , вртоглав ица	Зголемување на мускулен тонус(хиперто нија), парестезија, тремор, сомноленција	Акатизија/ психомото рна вознемире ност, миоклонус , влошена кординаци ја и рамнотеж а, променет осет за вкус, синкопа	Конвулзија, дистонија, серотонин синдром*, невролептичен малигнантен синдром (NMS)*	Тардивна дискинезија*	
Психијатриски нарушувања	Несониц а	Нарушувања на сниттата*, конфузија*, нервоза, агитација*, аноргазмија, деперсонализа ција, намалување на либидото	Халуцина ции, манија, Хипоманиј а, дереализа ција, абнормал ен оргазам, бруксизам *, апатија	Делириум		агресија ^д Размислувања за самоубиство и суицидално однесување ^а , агресија ^б
Нарушувања на очите		Пореметување на акомодацијата, мидријаза, нарушување на видот вклучувајќи и заматен вид		Глауком со отворен агол*		
Нарушувања на увото и лабиринт		Тинитис*				Вртоглавица
Срцеви нарушувања		Палпитација*, тахикардија		Torsade de pointes*, вентрикуларна тахикардија*, вентрикуларна фибрилација, ЕКГ, продолжен QT интервал*		
Нарушувања на крвните садови		Хипертензија, налив на топлина	Ортостатс ка хипотензиј а, хипотензиј а*			
Нарушувања на респираторниот систем, градите		Зевање, диспнеа*		Интерстицијални белодробни заболувања*, пулмонарна еозиофилија		
Нарушувања на дигестивниот систем	Мачнина , сува уста, констипа ција	Пролив*, повраќање	Крварење од дигестивн иот систем	Панкреатитис*		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Потење (вклучув ајќи и	Осип, пруритус*	уртикарија *, алопеција*	Erythema multiforme, токсична		



	ноќно потење)*		, ехимоза, ангиоедем ^a , фотосензитивна реакција	епидермална некролиза*, Stevens Johnson синдром*, чешање		
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем		Хипертониа		Рабдомиолиза*		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките		менорагија*, меторагија*, еректилна дисфункција, импотенција				Постпартална хеморагија ^{dt}
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		уринарна ретенција, полакиурија*	уринарна инкотиненција			
Општи реакции на местото на примена		Астенија, умор, треска*			Мукозално крварење*	
Нарушувања на имунолошкиот систем				Анафилактички реакции *		
Хепатобилијарни нарушувања			Абнормален тест на функцијата на црниот дроб	Хепатитис*		
Испитувања		Зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина, зголемен холестерол			Продолжено време на крварење*	

*ADR identified postmarketing

^a случаи на размислување за самоубиство или суицидално однесување се забележани во текот на лекувањето со венлафаксин или набрзо по прекилот на лекувањето (погледнете дел 4.4.)

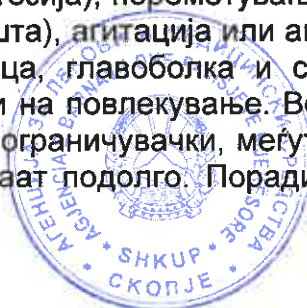
^b погледнете дел 4.4.

^c во клинички испитувања инциденцата за главоболка кај пациенти кои употребувале венлафаксин и пациенти кои употребуваат плацебо е еднаква^{dt}

Овој настан е пријавен за терапевтската класа на SSRIs/SNRIs (види делови 4.4, 4.6).

Симптоми на повлекување приметени при прекин на третман со венлафаксин

Прекилот на венлафаксин (особено кога е нагол) често доведува до појава на симптоми на повлекување. Вртоглавица, сензорни пореметувања (вклучувајќи парестезија), пореметувања на спиењето (вклучувајќи инсомнија и анормални сонисшта), агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, вртоглавица, главоболка и синдром сличен на грип се најчесто приметени реакции на повлекување. Вообичаено тие реакции се биле благи до умерени и самоограничувачки, меѓутоа кај некои пациенти може да бидат тешки и/или да траат подолго. Поради тоа ако терапијата со венлафаксин



веќе не е потребна, се препорачува постепено укинување на терапијата и смалување на дозата на венлафаксин (погледнете дел 4.2 и 4.4).

Педијатриски пациенти

Општо профилот на несакани дејства на венлафаксин (во клиничките испитувања со контрола на плацебо) кај адолесценти и деца (на возраст од 6 до 17 години) бил сличен на оној кај возрасни пациенти. Како и кај возрасни пациенти, забележан е намален апетит, губиток на телесна тежина, зголемен крвен притисок и зголемени вредност на холестерол во серум (погледнете дел 4.4). Во педијатриски клинички испитувања забележани биле суицидални размислувања, а и зголемена зачестеност на непријателско однесување и самоповредување-особено во случаи на големи депресивни нарушувања. Кај педијатриски пациенти особено биле забележани следниве несакани дејства: болка во стомак, вознемиреност, диспепсија, екхимоза, епистакса и миалгија.

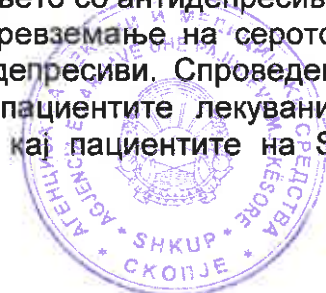
Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

После пуштањето на лекот во промет било забележано предозирање со венлафаксин кое најчесто се однесувало на истовремена примена со алкохол и/или други лекови, вклучително и случаи со фатален исход. Најчесто забележани појави при предозирање се: тахикардија, промена на нивото на свест (од сомноленција до состојба на кома), мидријаза, конвулзии и повраќање. Останатите пријавени појави се однесувале на промени во ЕКГ (продолжен QT интервал, блок на гранка, продолжен QRS интервал(види дел 5.1)), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, хипотензија, хипогликемија, вртоглавица, и смртни случаи. Тешки симптоми на труење може да се појават кај возрасни по внесување на приближно 3 грама венлафаксин.

Според резултатите од објавени ретроспективни студии, зачестеноста на смртни случаи поради предозирање со венлафаксин е поголема при предозирањето со венлафаксин него кај предозирањето со антидепресиви од групата на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI), но е помала него кај трицикличните антидепресиви. Спроведените епидемиолошки испитувања покажале дека кај пациентите лекувани со венлафаксин е поголем ризикот од суицид него кај пациентите на SSRI



антидепресиви. Степенот до кој наодот за зголемен ризик од фатални исходи може да се припише на токсичноста на венлафаксин при предозирање, наспроти некои карактеристики на пациентите третирани со венлафаксин, не е јасен.

Третман

Тешкото труење може да бара комплексен итен третман и следење. Затоа, во случај на сомневање за предозирање со венлафаксин, се препорачува брз контакт со на пр. Центарот за информации за труења со хемикалии, Универзитетската Клиника за токсикологија или специјалист за труења.

Се препорачуваат општи супортивни и симптоматски мерки: следење на срцевиот ритам и виталните знаци. Кога постои ризик од аспирација, не се препорачува предизвикување на повраќање. Кај пациенти кои покажуваат симптоми на предозирање потребно е да се спроведе лаважа на желудникот што е можно побрзо. Употребата на активен јаглен исто така може да ја намали апсорпцијата на активната супстанција. Форсирана диуреза, дијализа, хемоперфузија и афереза на крвта веројатно е дека нема да биде од корист. Не е познат специфичен антидот за венлафаксин.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: останати антидепресиви АТС-код: N06A X16

Механизам на дејство

Се верува дека механизмот на антидепресивно дејство на венлафаксин кај човекот е поврзано со неговото зголемување на дејството на неуротрансмитерот во централниот нервен систем. Предклинички испитувања покажаа дека венлафаксин и неговиот главен метаболит, О-десметилвенлафаксин (ODV), се инхибитори на повторно превземање на серотонин и норадреналин. Венлафаксин исто така послабо го инхибира и превземањето на допамин. Венлафаксин и неговиот активен метаболит го намалуваат β -адренергичкиот одговор и после акутна (едонкратна) и по хронична примена на лекот. Венлафаксин и ODV многу се слични со обзир на целокупното делување на повторното превземање на неуротрансмитерите и врзувањето за рецепторите.

Венлафаксин скоро да нема афинитет за мускаринските, холинергичките, H1-хистаминергичките или α_1 адренергичките рецептори во мозокот на стаорците *in vitro*. Фармаколошката активност на тие рецептори може да биде поврзана со различни несакани дејства, како што се антихолинергички, седативни и кардиоваскуларни несакани дејства забележани при примена на другите антидепресиви.

In vitro испитувања открија дека венлафаксин практично нема афинитет за опијатните рецептори, или бензодиазепин.

Клиничка ефикасност и безбедност



Големи депресивни нарушувања

Делотворноста на венлафаксин со моментално ослободување, како терапија на депресивни пореметувања покажана е во пет рандомизирани двојно слепи плацебо контролирани испитувања, во траење од 4-6 недели, во кои се применувале дози до 375 mg/ден. Делотворноста на венлафаксин со продолжено ослободување, како терапија за големи депресивни нарушувања, утврдена е во две краткорочни испитувања во траење од 8 и 12 недели, со контрола на плацебо, во кое испитуваните дози биле од 75 до 225 mg/ден.

Во едно долготрајно испитување на возрасни вонболнички пациенти, кои одговориле на терапијата во текот на осум неделно отворено испитување на венлафаксин со продолжено ослободување (75,150 или 225 mg), рандомизирани биле и продолжиле со употреба на истата доза на венлафаксин со продолжено ослободување или плацебо и тоа до 26 недели. Пациентите биле следени заради појава на релапс.

Во друго долготрајно испитување делотворноста на венлафаксин во превенција на рекурентни депресивни епизоди во период од 12 месеци утврдена е во двојно слепо клиничко плацебо контролирано испитување кај возрасни вонболнички пациенти со рекурентни големи депресивни епизоди кои во текот на последните депресивни епизоди одговориле на лекувањето со венлафаксин (100 до 200 mg/ден, два пати дневно).

Генерализирани анксиозни нарушувања

Делотворноста на венлафаксин капсули со продолжено ослободување, како терапија за генерализирани анксиозни нарушувања, утврдена е кај вонболнички пациенти во две осмонеделни испитувања со фиксна доза (75 до 225 mg/ден) и со контрола на плацебо односно во едно шестмесечно испитување со флексибилна доза (37,5, 75 и 150 mg/ден) и со контрола на палцебо.

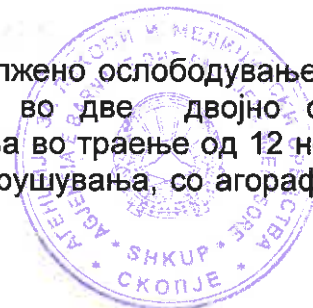
Иако била докажана супериорноста на венлафаксин применет во дози од 37,5 mg/ден во однос на плацебо, таа доза не била конзистентно делотворна како и поголемите дози.

Социјални анксиозни нарушувања

Делотворноста на венлафаксин капсули со продолжено ослободување, како терапија за социјални анксиозни нарушувања, утврдена е кај вонболнички пациенти во четири двојно слепи, мултицентрични испитувања со паралелна група на пациенти во траење од 12 недели и со примена на флексибилни дози и со контрола на плацебо односно во едно двојно слепо шестмесечно испитување со паралелна група на пациенти со контрола на плацебо и употреба на фиксни/флексибилни дози. Пациентите примале доза во распон од 75 до 225 mg/ден. Немало докази за поголема делотворност на дозите од 150 до 225 mg/ден во однос на доза од 75 mg/ден во шестмесечно испитување.

Панични нарушувања

Делотворноста на венлафаксин капсули со продолжено ослободување, како терапија за панични нарушувања, утврдена е во две двојно слепи, мултицентрични плацебо контролирани испитувања во траење од 12 недели кај вонболнички возрасни пациенти со панични нарушувања, со агорафобија



Метаболизъм

Венлафаксин брзо се метаболизира во црниот дроб. Ин витро и ин виво студиите покажуваат дека до биотрансформација на венлафаксинот во неговиот главен активен метаболит, ODV доаѓа преку CYP2D6.

Ин витро и ин виво студиите укажуваат дека венлафаксин се метаболизира во помала мера во помалку активен метаболит N-desmetilvenlafaksin преку CYP3A4. Ин витро и ин виво студии укажуваат дека венлафаксин слабо го инхибира CYP2D6. Венлафаксин не ги инхибирал CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Елиминација

Венлафаксин и неговите метаболити првенствено се излачуваат преку бубрезите. Околу 87% од дозата на венлафаксин се излачува во урината во текот на 48 часа или во форма на непроменет венлафаксин (5%), некоњугираниот метаболит ODV (29%), коњугираниот метаболит ODV (26%) и други помали неактивни метаболити (27%). Средниот клиренс на венлафаксин во плазмата во рамнотежна состојба е $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg, а на метаболитот ODV $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Специјални популации

Возраст и пол

Возраста и полот на испитаниците не влијаеле значително на фармакокинетиката на венлафаксин и неговиот метаболит ODV.

Пациенти со забрзан/ послаб CYP2D6 метаболизъм

Плазматските концентрации на венлафаксин биле поголеми кај пациенти со послаб метаболизъм на CYP2D6 отколку кај оние со забрзан метаболизъм. Бидејќи вкупната изложеност (AUC) на венлафаксинот и ODV е слична кај пациенти со забрзан и кај оние со послаб метаболизъм, не постои потреба за примена на различни дози во двете групи.

Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб (Child-Pugh A) и во оние со умерено хепатално оштетување (Child-Pugh B), полуживотот на елиминација на венлафаксинот и ODV е продолжено во споредба со испитаници со нормална хепатална функција. Намален е клиренсот на венлафаксин и ODV. Постојат значителни разлики помеѓу индивидуалните субјекти. Податоците кај пациенти со сериозно нарушена функцијата на црниот дроб се ограничени (погледнете дел 4.2).

Кај пациенти на дијализа полуживотот на елиминација на венлафаксин бил продолжен за околу 180% и клиренсот намален за околу 57% во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција, а полувремето на елиминација на ODV продолжено за околу 142% а клиренсот намален за околу 56%. Дозата мора да се прилагоди кај пациенти со тешко ренално оштетување и кај оние на кои им е потребна хемодијализа (погледнете дел 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА



Базирано врз испитувања на венлафаксин изведени кај стаорци и глувци, нема докази за карциногенезата. Венлафаксин не бил мутаген во широк спектар на ин витро и ин vivo испитувања.

Во испитувањата на репродуктивна токсичност на животни забележано е намалување на телесната тежина кај новородени стаорци, зголемувањето на бројот на бебе-мртви стаорци и бројот на мртвите во текот на првите 5 дена од денот на лактација. Причината за смртните случаи не е позната. Овие ефекти се пријавени при примена на дози од 30 mg/kg/ден, односно 4 пати поголема од човечката дневна доза од 375 mg на венлафаксин (врз основа на. mg/kg). Дозата при која немало такви резултати е 1,3 пати поголема од човечка доза. Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

Намалена плодност била забележано во студија во која машките и женските стаорци беа изложени на ODV. Оваа изложеност била околу 1-2 пати поголема од човечката изложеност на доза на венлафаксин од 375 mg ден. Важноста на наодите за луѓето е непознат.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Velafax XL 75 mg капсула со продолжено ослободување

Капсуларна содржина:

Шеќерни сфери;
хидроксипропил целулоза;
изопропил алкохол;
хидроксипропилметилцелулоза;
Surelease E-7-19030;
талк.

Тело на капсулите:

натриум лаурил сулфат,
желатин;
боја: Sunset yellow (E110); Quinoline yellow (E104);, титан диоксид (E171).

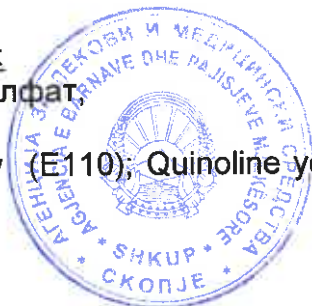
Velafax XL 150 mg капсула со продолжено ослободување

Капсуларна содржина:

Шеќерни сфери;
хидроксипропил целулоза;
изопропил алкохол;
хидроксипропилметилцелулоза;
Surelease E-7-19030;
талк.

Тело на капсулите:

натриум лаурил сулфат,
желатин;
боја: Sunset yellow (E110); Quinoline yellow (E104); Patent blue (E131), титан диоксид (E171).



6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се регистрирани.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни услови за чување..

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

28 (2 x 14) капсули во PVC/Al блистер пакување

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни упатства за употреба/ракување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул.Никола Паралунов бб 1000 Скопје

Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-776/3, 11-776/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

08.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2024 година



