

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към Решение №11-1315, 11/1316/04-1298	
570/30.06.1998	<i>mas</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарственото средство

Ефектин ER (Efectin ER)

2. Състав

Предлагат се две концентрации на Ефектин ER капсули, съдържащи 75 и 150 мг venlafaxine с удължено време на освобождаване на активната съставка. Освобождаването на медикамента се контролира посредством дифузия през мембраната на покривния слой и не зависи от рН. Venlafaxine представлява химически (R/S)-1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride.

3. Лекарствена форма

Ефектин ER е предназначен за орално приложение под форма на непрозрачни мораво-розови (75 мг) или тъмно-оранжеви (150 мг) капсули, маркирани с " W " и върху които е отбелязана в червено, респ. в бяло концентрацията на медикамента в съответната таблетка.

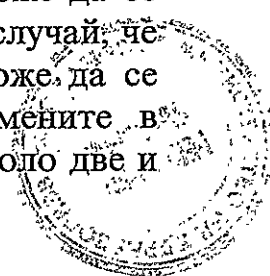
4. Клинични данни

4.1. Показания

Ефектин ER е предназначен за лечение на всякакви депресивни състояния, включително депресии, съчетани с безпокойство.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Обичайната доза на Ефектин ER е 75 мг дневно, приемана един път на ден. При необходимост от допълнителен терапевтичен ефект след няколкоседмичен курс на лечение, дозата може да се увеличи до 150 мг дневно, приемана един път на ден. В случай, че се налага използване на по-висока доза, последната може да се увеличи до 225 мг, приемана един път дневно. Промените в дозировката трябва да се извършват на интервали от около две и повече седмици, но не по-малки от четири дни.



Препоръчването на тази доза се основава на резултатите от проведените клинични проучвания, при които Ефектин ER най-често е прилаган един път дневно в дозировка от 75 до 225 мг. При използване на доза от 75 мг антидепресантната активност на медикамента се проявява след провеждане на около две седмично лечение.

Препоръчва се приемането на Ефектин ER да се извършва по време на хранене. Капсулите трябва да се приемат цели с течност. Капсулите не трябва да се разделят, чупят, дъвчат или поставят във вода. Ефектин ER трябва да се поема един път дневно приблизително по едно и също време, сутрин или вечер.

Пациентите, при които се провежда лечение с Ефектин може да преминат към прием на Ефектин ER, приложен в най-близката еквивалентна доза (мг/дневно). Трябва обаче да се има предвид, че е възможно да се наложи допълнително адаптиране на дозата.

Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания:

При пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция се налага прилагане на по-ниски дози venlafaxine. При тези болни може да се наложи започване на лечението с таблетки Ефектин. При пациенти, при които гломерулната филтрация е под 30 мл/мин дозата трябва да се намали с 50 %. При болни с умерено увредена чернодробна функция дозата на препарата трябва да се редуцира с 50%. При по-тежка степен на чернодробно увреждане трябва да се има предвид намаляване на дозата в по-висока степен.

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст не се препоръчва намаляване на дозировката единствено по причина на възрастта. Въпреки това, както и при провеждане на лечение с други антидепресанти, третирането на пациенти в напреднала възраст трябва да се провежда внимателно. При индивидуализиране на дозата се налага отделяне на допълнително внимание при необходимост от увеличаване на дозата.

**Поддържащо лечение /Продължаване на лечението/
Продължително лечение**

Лекарят трябва да преоценява периодично при всеки пациент целесъобразността от продължителното лечение с Ефектин ER. Прието е, че при остри случаи на основните депресивни състояния се налага провеждане на постоянно лечение в продължение на няколко или повече месеца.

Доказана е ефективността на Ефектин при продължително (до 12 месеца) лечение.

Преустановяване приема на Ефектин ER

При провеждане на лечение с Ефектин ER, приложен в дози 150 и повече милиграма, в продължение на повече от една седмица, след което се преустановява приемът на медикамента, се препоръчва постепенно намаляване на дозата с оглед намаляване на риска от появата на синдром на отнемането. При пациенти, третиран с Ефектин ER в продължение на шест и повече седмици, трябва да се намалява постепенно приеманата доза за период от повече от една седмица.

Приложение при деца

Не е доказана безопасността и ефективността на медикамента при деца и пациенти под 18 годишна възраст и поради тази причина не се препоръчва използване на лекарственото средство в тази възрастова група.

4.3. Противопоказания

Прилагането на Ефектин ER е противопоказано при свръхчувствителни към препаратите пациенти.

Противопоказано е използването на препаратите при болни, които приемат инхибитори на моноамино – оксидазата MAOI (Виж “Предупреждения”).

4.4. Специални предупреждения за употреба

Отбелязана е поява на нежелани лекарствени реакции, понякога със сериозен характер, при използване на venlafaxine, скоро след приключване на лечение с MAO-инхибитори или при употреба на

тези препарати след кратък период от време след проведено лечение с venlafaxine. Нежеланите лекарствени реакции, които включват тремор, миоклонус, обилно потене, гадене, повръщане, зачервяване на лицето, замаяност, повишаване на температурата с прояви, които наподобяват тези на невролептичен малигнен синдром, припадъци и фатален изход. При едновременно прилагане със селективни инхибитори на обратното залавяне на серотонина (SSRI)/MAOI са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които включват хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможна бърза промяна на виталните прояви, промени в психическия статус, включително екстремна възбуда прогресираща до делириум и кома и прояви, наподобяващи на невролептичен малигнен синдром. Имайки предвид тези реакции, както и сериозните, понякога с фатален изход лекарствени взаимодействия, наблюдавани при едновременно прилагане или непосредствено след приключване на лечение с MAO-инхибитори или други антидепресанти със сходни с venlafaxine фармакологични свойства, не трябва да се използва Ефектин ER в комбинация с тези медикаменти или в 14-дневния интервал след приключване на лечението с MAO-инхибитори.

При всички пациенти с депресия трябва да се има предвид съществуващият риск от суицидиум. Ефектин ER трябва да се предписва в най-малката дозировка на капсулите, която осигурява добро повлияване на пациентите, с оглед намаляване опасността от евентуално предозиране.

По време на клиничните проучвания на venlafaxine, при 0,2 % от пациентите е отбелязана поява на конвулсии или подобни явления. При нито един болен, третиран с Ефектин ER, не е отчетена поява на припадъци. При всички пациенти е отчетено пълно възстановяване. Прилагането на Ефектин ER (както и на всички антидепресанти), трябва да се извършва внимателно при болни с анамнестични данни за епилепсия. Лечението с Ефектин ER трябва да се преустанови при поява на припадъци.

При проведените клинични проучвания не са установени зависимост от медикамента, развитие на толерантност или необходимост от повишаване на дозата при пациенти, приемащи venlafaxine. Въпреки това, лекарите трябва внимателно да преценят, дали пациентите са злоупотребявали в миналото с лекарствени средства и да следят активно състоянието на болните, като наблюдават за поява на признаци на погрешна

употреба или злоупотреба с Ефексор XR, например развитие на привикване, необходимост от увеличаване на дозата или зависимост от медикамента.

При пациенти с умерено до тежко изразена бъбречна недостатъчност или чернодробна цироза, клирънсите на venlafaxine и активните метаболити намаляват, като по този начин се удължава техният полуживот. По тази причина може да се наложи използване на по-ниска доза. Прилагането на Ефектин ER (както и на всички антидепресанти), трябва да се извършва внимателно при такива болни.

При използване на антидепресанти, включително SSRI препарати, рядко са отбелязвани случаи с хипонатриемия, обикновено при възрастни и при пациенти, приемащи диуретици. В редки случаи е наблюдавана хипонатриемия при лечение с Ефектин ER, обикновено при възрастни, която отзвучала след преустановяване на лечението.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата - Прилагането на Ефектин ER при болни, които по същото време приемат MAO-инхибитори е противопоказано (виж Предупреждения).

Рискът от прилагане на venlafaxine в комбинация с други медикаменти, които проявяват активност по отношение на ЦНС, не е уточнен, с изключение на използване на литий, имипрамин и диазепам. По тази причина се препоръчва особено внимание при необходимост от едновременно прилагане на Ефектин ER и подобни медикаменти.

При здрави доброволци е установено, че фармакокинетичните профили на venlafaxine и на O-desmethylvenlafaxine (ODV) не се променят при едновременно прилагане на Ефектин и диазепам и Ефектин и литий. В тези проучвания е отчетено, че venlafaxine не оказва влияние върху фармакокинетичните профили на диазепам или литий. Прилагането на Ефектин не оказва влияние по отношение фармакокинетиката на диазепам или на психомоторните и психометрични ефекти, предизвикани от диазепам.

Venlafaxine не оказва влияние върху медираното от CYP2D6 хидроксилиране на имипрамин или на активния му метаболит дезимипрамин, което показва, че venlafaxine не потиска CYP2D6 изоензим. Въпреки това е отбелязано намаляване на клирънса на 2-хидроксиимипрамин при едновременно прилагане с Ефектин.

Имипрамин частично потиска CYP2D6- медираното образуване на O-desmethylvenlafaxine (ODV). Въпреки това, не било установено повлияване на общата концентрация на активните съставки (venlafaxine и ODV), поради което не се налага промяна в дозата при едновременно прилагане на двата медикамента.

Установено е, че циметидин потиска първия етап на метаболизиране на venlafaxine, но няма особено влияние при образуването и елиминирането на O-desmethylvenlafaxine, който се открива в значително по-високи концентрации в системното кръвообращение. По тази причина не се налага промяна на дозата при едновременно прилагане на Ефектин и циметидин. При болни в напреднала възраст или с нарушена чернодробна функция, при едновременно прилагане на Ефектин и циметидин, съществува възможност взаимодействието на лекарствените средства да бъде по-силно изразено, което налага клинично проследяване при тези пациенти.

Не е отбелязана промяна във фармакокинетичните профили на venlafaxine и ODV при едновременното им прилагане при здрави доброволци с етанол в доза 0,5 г/кг един път дневно. В условията на стабилен режим било установено, че прилагането на Ефектин не потенцира психомоторните и психометрични ефекти предизвикани от етанола при същите пациенти през периода без прием на медикамента.

Медикаменти, които потискат CYP2D6

При проведените *in vitro* и *in vivo* проучвания е установено, че venlafaxine се метаболизира до активния метаболит ODV, посредством CYP2D6, изоензим, който е отговорен за полиморфизма откриван при метаболизма на редица антидепресанти. По тази причина е налице възможност за взаимодействие между Ефектин ER и медикаменти, които потискат метаболизма на CYP2D6. Лекарствените взаимодействия, които намаляват метаболизирането на venlafaxine до ODV (виж обсъждането по-горе по отношение на

имипрамин) потенциално повишават плазмените концентрации на *venlafaxine* и понижават концентрациите на активните метаболити. Въпреки това фармакокинетичният профил на *venlafaxine* при пациенти, които едновременно са третирани с CYP2D6-инхибитор, не се различава в значителна степен от този на лица, които метаболизират CYP2D6 в недостатъчна степен (виж метаболизъм), поради което не се налага промяна в дозировката.

Медикаменти, които се метаболизират от цитохромни P 450 изоензими

При проведени *in vitro* проучвания е установено, че *venlafaxine* е относително слаб инхибитор на CYP2D6 и по тази причина дозата на *venlafaxine* не потиска CYP1 A2, CYP2C9 и CYP3A4. Тези данни в някои случаи са потвърдени от проучванията по отношение изследванията на лекарствените взаимодействия между Ефектин и имипрамин (CYP2D6) и диазепам (CYP2C9). По тази причина не се очакват взаимодействия между Ефексор XR и други медикаменти, метаболизирани от тези изоензими. Поради това, че основните пътища за елиминация на *venlafaxine* са посредством CYP2D6 и CYP3A4, не се препоръчва едновременния прием на инхибитори на тези мощни изоензими. Необходимо е все пак да се отбележи, че не са провеждани проучвания по отношение взаимодействията при едновременен прием на инхибитори на двете вериги на метаболизиране (CYP2D6 и CYP3A4) и *venlafaxine*.

Venlafaxine и ODV се свързват в 27%, респ. 30% с плазмените белтъци и по тази причина не се очакват лекарствени взаимодействия, дължащи се на плазменото свързване на *venlafaxine* и главните метаболити.

При ретроспективно проучване, при което са включени пациенти, едновременно приемащи Ефексор и антихипертензивни или хипогликемични препарати, не е установена несъвместимост между провежданото лечение с *venlafaxine* и тези медикаменти.

Не са провеждани клинични проучвания въз основа, на които би могла да се прецени ползата от едновременното прилагане на Ефектин и други антидепресанти.

Не е проучен терапевтичният ефект от комбинираното прилагане на Ефектин ER и електрошокова терапия.

4.6. Бременност и кърмене

Използване по време на бременност - При тератологично проучване при плъхове е използван venlafaxine орално в доза до 80 мг/кг/24 ч (приблизително 11 пъти препоръчаната максимална доза при хора). При тази доза била установена фетотоксичност, определена като забавяне на растежа, което може да се отдаде на токсичен ефект по отношение на майката при използване на подобна дозировка. Преживяемостта на плода и морфологичното развитие не били повлияни от тази дозировка. При друго тератологично проучване били третирани зайци с venlafaxine в доза от 90 мг/кг/24 ч (приблизително 12 пъти препоръчаната максимална доза при хора). При тази доза било отбелязано слабо увеличаване на честотата на показателите за фетотоксичност, като повишена резорбция и фетална загуба, като тези ефекти биха могли да се съпоставят с токсичността по отношение на майката. Не е отчетена поява на тератогенни ефекти, свързани с използването на venlafaxine, независимо от приеманата доза и вида на опитните животни. Безопасността от прилагане на venlafaxine при хора по време на бременност не е доказана. Не са провеждани и съответни, добре контролирани проучвания при бременни жени.

Употреба по време на кърмене - при предклинични проучвания по отношение безопасното използване на медикамента е установено преминаване на venlafaxine и ODV в майчиното мляко на опитни животни. Не е известно дали venlafaxine се излъчва в майчиното мляко при хора.

Ефектин ER не трябва да се използва по време на бременност или от кърмещи жени освен в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск. Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят лекаря в случай, че са забременели или възнамеряват да забременеят по време на провежданото лечение.

4.7. Ефекти върху възможностите за шофиране и работа с машини.

Въпреки че, при здрави доброволци не е установено влияние на venlafaxine по отношение на психомоторното, познавателното или комплексното поведение, всеки активен по отношение на психиката медикамент би могъл да наруши възможността за преценка, мисловния процес или двигателните способности. По тази причина пациентите трябва да бъдат внимателни при използването на машини, употребата, на които крие известен риск, включително и на автомобили, до момента, до който се прецени, че приемът на лекарственото средство няма неблагоприятно въздействие.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често отбелязваните нежелани лекарствени реакции при проведените плацебо-контролирани клинични проучвания са следните реакции, свързани с употребата на Ефектин или Ефектин ER, които се откриват по-често от случаите, при които е прилаган плацебо- прояви от страна на нервната система - замаяност, сухота в устата, безсъние, нервна напрегнатост, тремор и сънливост; от страна на храносмилателната система - запек, гадене и повръщане; смущения в еякулацията/оргазма, изпотяване, замъглено зрение и астения.

Появата на повечето от тези нежелани лекарствени реакции е свързана с големината на използваната доза. Тяхната честота и интензивност обикновено намаляват с течение на времето.

При проведените фармакологични проучвания, в които са включени лица без данни за депресия е установено два-три пъти намаляване на честотата и тежестта на гаденето при използване на Ефектин ER в сравнение с Ефексор. При клиничните проучвания също така е установена по-малка честота на поява на случаи с прояви на гадене, както и по-бързата адаптация на пациентите при използване на Ефектин ER в сравнение с Ефектин.

При проведени предмаркетингови проучвания на venlafaxine, в които са включени общо 3721 пациенти са отбелязани нежеланите лекарствени реакции. Отбелязани са всички прояви освен тези, при които възникването им има твърде далечна връзка с прием на лекарствено средство. Освен това в случай, че данните от COSTART срока за отчитане на евентуални прояви са с ниска информационна стойност, той е заменен с друг, с по-висока

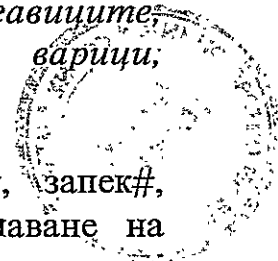
информационна стойност. Въпреки че отбелязаните прояви са възникнали по времето на използване на venlafaxine, тяхната поява не е задължително свързана с прилагането на лекарственото средство.

Проявите са класифицирани по системи и в нисходящ по отношение честотата ред, въз основа на следните правила: Като чести нежелани лекарствени реакции са определени тези, възникнали в един или повече случаи при най-малко от 1/100 болни; не-чести нежелани лекарствени реакции са тези, които са възникнали в един или повече случаи при по-малко от 1/100 - 1/1000 болни; редки нежелани лекарствени реакции са тези, които са възникнали при по-малко от 1/1000 болни. Нежеланите лекарствени прояви с или по-висока от 3% честота са отбелязани с (#). Прояви, които не се отбелязват при използване на Ефектин са изписани в наклонен шрифт.

Организма като цяло - **Чести** : Коремни болки#, случайни наранявания#, астения#, болки в гърба#, болки в гръдния кош, тръпки, температура, грипоподобен синдром#, инфекция#, болки в гърлото#, болки#; **Не-чести**: *подуване на корема*, алергични реакции, *ретростернални болки*, кисти, *оток на лицето*, генерализирани отоци, *лош дъх на устата*, *остатъчен ефект*, херния, *засягане на волевите качества*, неразположение, монилиаза, вратна ригидност, *болки в таза*, фотосензитивни реакции; **Редки** : *апендицит*, *телесна миризма*, *карцином*, *целулит*, синдром на оттеглянето.

Сърдечно-съдова система - **Чести** : хипертония#, мигрена, палпитации, ортостатична хипотония, тахикардия, вазодилатация#; **Не-чести**: ангина пекторис, аритмия, бедрен блок, екстрасистолия, хипотония, *периферни съдови спазми (предимно студени долни и/или горни крайници)*, синкоп; **Редки**: *артериит*, *първа степен на А-V блок*, *брадикардия*, *мозъчна исхемия*, конгестивна сърдечна недостатъчност, болест на коронарните артерии, заболяване на митралната клапа, миокарден инфаркт, *кръвоизливи на кожата и лигавиците*, *бледност*, *синусова брадикардия*, *тромбофлебит*, *варици*, съдови заболявания.

Храносмилателна система - **Чести** : безапетитие#, запек#, диария#, диспепсия#, уригване, флатуленция, увеличаване на



апетита, гадене#, повръщане#. **Не-чести:** колит, дисфагия, *оток на езика, езофагит*, гастрит, гастроентерит, гингивит, глосит, ректална хеморагия, хемороиди, *мелена*, монолиаза на устната кухина, стоматит, язва на стомаха, улцерации на устната кухина; **Редки:** *хейлит, холецистит, холелитиаза, хематемеза, гастроинтестинална хеморагия, кървене от венците, хепатит, илеит, жълтеница, чревна обструкция, проктит, увеличено слюноотделяне, кашави изпражнения, избледняване на езика, дуоденална язва, езофагеална язва, пептично-язвен синдром.*

Ендокринна система - **Редки:** *гуша, хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм, възли на щитовидната жлеза, тиреоидит.*

Хемопоетична система - **Чести :** *екхимози;* **Не-чести:** *анемия, левкоцитоза, левкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоза, тромбоцитемия, тромбоцитопения, патологични отклонения по отношение на левкоцитите;* **Редки:** *базофилия, цианоза, еозинофилия, патологични отклонения по отношение на еритроцитите.*

Метаболизъм и хранене - **Чести:** *Увеличаване или намаляване на телесното тегло;* **Не-чести:** *повишаване на алкалната фосфатаза, креатинина в серума, захарен диабет, отоци, глюкозурия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперлипемия, хиперурикемия, хипокалиемия, периферни отоци, повишаване на СГОТ, жажда;* **Редки:** *непоносимост към алкохол, билирубинемия, повишаване стойностите на уреята в серума, дехидратация, подагра, хемохроматоза, хиперкалцинурия, хиперкалиемия, хиперфосфатемия, хипогликемия, хипогликемични реакции, хипонатриемия, хиперфосфатемия, хипопротеинемия, повишаване на СГПТ, уремия.*

Скелетно-мускулна система - **Чести :** *артралгия, миалгия;* **Не-чести:** *артрит, артроза, костни болки, костни шипове, бурсит, ставни заболявания, крампи на долните крайници, миастения, остеоосклероза, ревматоиден артрит, теносиновит;* **Редки:** *остеопороза.*

Нервна система - **Чести :** *патологични сънища#, нервна възбуденост#, амнезия, безпокойство#, обърканост, деперсонализация, депресия#, замаяност#, сухота в устата#, понижаване на либидото, нервност#, парестезии#, смущения в*

съня, сънливост#, патологично мислене, тремор#, често уриниране, ретенция на урина, вертиго; **Не-чести:** апатия, атаксия, *циркуморална парестезия*, стимулация на ЦНС, еуфория, *халюцинации*, враждебност, хиперестезия, хиперкинезия, хипотония, некоординираност, повишаване на либидото, маниакални реакции, миоклонус, невралгия, невропатия, *параноидни реакции*, психози, психотична депресия, *нарушения в речта*, ступор, *тортиколис*, тризмус, потрепвания; **Редки:** *акатизия*, *акинезия*, *злоупотреба с алкохол*, афазия, *брадикинезия*, *букогласален синдром*, *мозъчен съдов инцидент*, загуба на съзнание, *самозаблуда*, *деменция*, *дистония*, *фациална парализа*, *патологична походка*, *Синдром на Guillain-Barre*, хипокинезия, *неврит*, нистагъм, отслабване на рефлексите, *усилване на рефлексите*.

Дихателна система - **Чести** : бронхит, усилване на кашлицата, диспнея, фарингит#, ринит#, синусит#, прозяване; **Не-чести:** астма, конгестия на гръдния кош, епистаксис, хипервентилация, *ларингизмус*, ларингит, пневмония, промяна в гласа; **Редки:** *ателектаза*, *хемоптое*, хълцане, *хиповентилация*, хипоксия, плеврит, *белодробен емболизъм*, *апнея по време на сън*, *увеличаване на експекторацията*.

Кожа и кожни придатъци - **Чести** : пруритус, обрив#, изпотяване#; **Не-чести:** акне, алопеция, чупливост на ноктите, контактен дерматит, сухота на кожата, екзема, гъбичен дерматит, херпес симплекс, *херпес зостер*, хипертрофия на кожата, макулопапулозен обрив, псориазис, уртикария; **Редки:** еритема нодозум, *кожна атрофия*, ексфолиативен дерматит, лихеноиден дерматит, *депигментация на косата*, *депигментация на кожата*, *фурункулоза*, *хирзуитизъм*, *левкодермия*, *пустулозен обрив*, *везико-булозен обрив*, *себорея*.

Сензорни органи - **Чести** : нарушения в зрението, нарушения в акомодацията#, болки в ушите, мидриаза, извратен вкус, шум в ушите; **Не-чести:** *катаракта*, конюнктивит, двойно виждане, сухота в очите, *екзофталм*, *болки в очите*, хиперакузис, отитис медиа, извратен мириз, *фотофобия*, загуба на вкусови усещания, дефекти в зрителното поле; **Редки:** *блефарит*, *хроматопсия*, *оток на конюнктивата*, *увреждания на корнеата*, *глухота*, *глаукома*, *кръвоизливи в ретината*, *субконюнктивални кръвоизливи*, *кератит*, възпаление на лабиринта, *миоза*, *оток*

на папилата, намален пупиларен рефлекс, отитис екстерна, склерит.

Пикочо-полова система - **Чести** : патологична еякулация при мъже*#, отсъствие на оргазъм при мъже*, отсъствие на оргазъм при жени*, дизменорея#*, импотентност#*, менструални нарушения*, метрорагия*, простатит*, инфекции на пикочните пътища, смущения в уринирането, вагинит*; **Не-чести**: албуминурия, аменорея*, цистит, дизурия, хематурия, лактация при жени*, поява на бяло течение*, менорагия*, никтурия, патологичен оргазъм при жени*, болки в областта на пикочния мехур, болки в млечните жлези, полиурия, пиелонефрит, пиурия, инконтиненция на урината, уголемяване на мускулните влакна на матката*, влагалищно кървене*, влагалищна монилиаза*; **Редки**: аборт*, анурия, застой в млечните жлези, уголемяване на млечните жлези, фиброкистоза на млечните жлези, бъбречна калкулоза, калциева кристалурия, цервицит*, овариални кисти*, пролонгирана ерекция*, гинекомастия*, хипоменорея*, нарушения в бъбречната функция, мастит, менопауза*, бъбречни колики, салпингит*, уролитиаза, маточно кървотечение*, маточни спазми*.

* Въз основа на определен брой подходящи случаи мъже и жени.

Лечението с venlafaxine, по време на всички предмаркетингови клиничните проучвания, било свързано с повишаване на артериалното налягане. Било установено леко повишаване на средните стойности на диастоличното налягане с 1 мм Hg, при болни третирани с venlafaxine за разлика от тези приемащи плацебо. При 2,2 % от пациентите приемали venlafaxine по време на предмаркетинговите клинични проучвания, било отчетено клинически значимо повишаване на артериалното налягане в сравнение с 0,4% от болните, приемали плацебо. При проведените проучвания по отношение на Ефективия било установено, че повишаването на артериалното налягане е в зависимост от използваната доза. По принцип, при пациентите, третирани с < 200 мг дневно било установено слабо повишаване на стойностите на артериалното налягане, докато при краткотрайно проучване, при което била използвана различна дозировка, максималната доза (300-375 мг/дневно) била свързана със средно повишаване на диастолното артериално налягане с около 4 мм Hg на четвъртата седмица и със 7 мм на шестата седмица. Наличието

на лекувана хипертония или на повишени стойности на артериалното налягане вероятно нямат предразполагащ ефект за влошаване на хипертонията по време на лечението с venlafaxine. При пациенти, третиран с по-висока от 200 мг/дневно доза, е желателно провеждането на редовен контрол на артериалното налягане.

Не са проведени проучвания по отношение употребата на Ефектин ER при болни с прекаран неотдавна миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия. Пациентите с тези страдания са изключвани от проведените клинични изследвания. Клинично - значими промени в електрокардиограмата били установени при 1 % от болните, третиран с venlafaxine, в сравнение с 0,2 % от случаите, приемащи плацебо. При пациентите, лекувани с venlafaxine, по време на предмаркетинговите клинични проучвания, рядко били отбелязвани клинично значими промени в PR, QT интервалите и QRS комплекса. По време на лечението било отчетено ускоряване на сърдечната честота със средно 4 удара за минута.

Клинично значима загуба или наддаване на тегло било отчетено при по-малко от 1% от болните третиран с venlafaxine по време на предмаркетинговите клинични проучвания.

Проведените клинични проучвания спрямо venlafaxine не са имали за цел да се направи оценка на ефектите при рязко прекъсване на лечението, тъй като изискванията на протокола, включвали постепенно преустановяване приема на медикамента. Въпреки това, при ретроспективен анализ на 412 болни, които са прекъснали рязко приема на лекарственото средство при терапевтични дози от > 150 мг/дневно, били отчетени незначителни прояви на специфичен синдром на отнемане при прилагане на Ефектин. Отбелязаните симптоми включвали отпадналост, гадене и замаяност, както и един епизод на прояви на хипомания. При проведено допълнително ретроспективно проучване по отношение на нови прояви при промяна на дозата или преустановяване приема на медикамента, били установени данни за замаяност, сухота в устата, безсъние, гадене, нервно напрежение и изпотяване. Тези прояви били отбелязани най-малко в 3% от болните, третиран с Ефектин ER и надвишавали най-малко два пъти отбелязаните по време на приема на плацебо инциденти. Добре известно е, че при провеждане на лечение с антидепресанти е възможно да възникнат различни прояви при

преустановяване приема на тези лекарствени средства и по тази причина се препоръчва дозата на приемания Ефектин да се намалява постепенно и да се следи състоянието на болните.

4.9. Предозиране

При токсикологичните проучвания върху опитни животни било установено, че LD50 на venlafaxine се равнява на 45-90 пъти от препоръчаната максимална терапевтична доза при хора.

При проведените предмаркетингови клинични проучвания били отбелязани 2 случая на остро предозиране на Ефектин ER, самостоятелно или в комбинация с други медикаменти.

Единият пациент приел комбинация от 6 г Ефектин ER и 2,5 мг лоразепам. Този болен бил хоспитализиран, третиран със симптоматични лекарствени средства, след което се възстановил без остатъчни ефекти.

Съобщава се за 14 случая на остро предозиране на Ефектин, самостоятелно или в комбинация с други медикаменти и/или алкохол. Повечето съобщения са относно прием на медикамента, при който общата доза на погълнатия Ефектин не надвишава повече от няколко пъти обичайната терапевтична доза. Било определено, че тримата пациенти, при които предозирането е най-голямо, са приели дози от около 6,75, 2,75 и 2,5 г. Всички случаи се възстановили без последствия. При повечето болни не били установени прояви на предозиране. При останалите, най-често била наблюдавана сънливост. При пациента, приел 2,75 г venlafaxine в съчетание била отбелязана поява на два генерализирани припадъка и удължаване на QT интервала до 500 msec, при изходна стойност от 405 msec. В резултат от предозирането с медикаментите възникнала кома и се наложило провеждане на интензивни реанимационни мероприятия. При двама болни била отбелязана лека синусова тахикардия.

В резултат от натрупания опит след въвеждане на медикамента в масова употреба, при случаи на самостоятелно предозиране на Ефектин или в комбинация с други лекарствени средства и/или алкохол, са отчетени ЕКГ промени (напр. удължаване на QT интервала, бедрен блок, удължаване на QRS комплекса), синусова и камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, промяна в

психичния статус и поява на припадъци. Тези прояви се срещат рядко и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

Терапевтично поведение при предозиране: Трябва да се осигури адекватна проходимост на въздушните пътища, подаване на кислород и вентилация. Препоръчва се мониториране на сърдечния ритъм и виталните показатели, както и общи поддържащи и симптоматични мероприятия. Трябва да се има предвид използване на активен въглен, предизвикване на повръщане и извършване на стомашна промивка. Не са известни специфични антидоти на venlafaxine.

Venlafaxine и O-desmetthylvenlafaxine не се отстраняват чрез диализа, тъй като клирънсът и на двете вещества при хемодиализа е нисък.

5. Фармакологични свойства

Venlafaxine е структурно нов антидепресант, който няма химическа връзка с трицикличните, тетрацикличните или другите антидепресивни агенти.

5.1. Фармакодинамични свойства

Счита се, че антидепресивния механизъм на действие на venlafaxine е свързан с потенциране на невротрансмитерната активност на централната нервна система. Резултатите от предклиничните данни показват, че venlafaxine и активния му метаболит O-desmethylvenlafaxine са мощни инхибитори на обратното поемане на серотонина и норадреналина в невроните и слаби инхибитори на обратното залавяне на допамина. При проведените проучвания при животни е установено, че в резултат на продължително прилагане на трицикличните антидепресанти е възможно да се понижи чувствителността на бета-адренергичните рецептори. Обратно, venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine понижават чувствителността на бета-адренергичните рецептори както при еднократно (използване на еднократна доза), така при продължително прилагане. Последните резултати биха могли да говорят за по-бързо начало на действието на venlafaxine. Venlafaxine и неговият основен метаболит имат сходен ефект по отношение на невротрансмитерното обратно поемане.

При проведени *in vitro* проучвания върху плъхове е установено, че Venlafaxine не притежава афинитет към мускариновите, H1-хистаминергичните или алфа1-адренергичните мозъчни рецептори. Фармакологичната активност спрямо тези рецептори би могла да се свърже с различни странични ефекти, които се наблюдават при използване на други антидепресивно действащи медикаменти, като антихолинергични, седативни и кардиоваскуларни ефекти.

Venlafaxine не притежава моноаминооксидазна (MAO) инхибиторна активност.

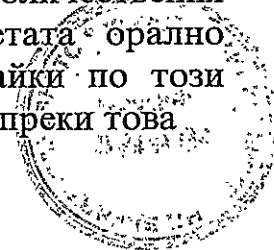
При проведените *in vitro* проучвания е установено, че venlafaxine не притежава афинитет към опиатните, бензодиазепиновите, фенициклидиновите (PCP) или N-methyl-aspartic acid (NMDA) рецептори. Също така, venlafaxine не предизвиква освобождаване на норадреналин от мозъчните срези. При гризачи не е установен значителен стимулиращ ефект спрямо централната нервна система (ЦНС). При проведени проучвания при примати, не е установено значително стимулиращо или депресивно действие на venlafaxine.

5.2. Фармакокинетични свойства

Постоянни концентрации на venlafaxine и ODV се достигат след тридневен курс на лечение, при приемане на многократната доза. Линеарната кинетика на Venlafaxine и ODV се експонира при доза над 75 - 400 мг дневно. Средният +/- стеди-стейт плазмен клирънс на venlafaxine и ODV е 1,3 +/- 0,6, респективно 0,4 +/- 0,2 L/h/kg; безспорният полуживот на елиминация е 5 +/- 2 , респективно 11 +/- 2 часа а безспорният (стеди-стейт) обем на разпределение е 7,5 +/- 3,7, респективно 5,7 +/- 1,8 L/h/kg.

АБСОРБЦИЯ

Въз основа на данните от проучванията върху количествения баланс е отчетено, че най-малко 92% от приетата орално еднократна доза venlafaxine се резорбира, показвайки по този начин, че venlafaxine почти напълно се резорбира. Въпреки това



предсистемният метаболизъм на venlafaxine (при който се образува първично активният метаболит ODV), понижава абсолютната бионаличност на venlafaxine до 42% +/- 15%.

Върховите плазмени концентрации на venlafaxine и ODV, след прием на Ефектин ER се достигат в рамките на 6,0+/-1,5, респективно 8,8+/-2,2 часа. Степента на абсорбция на venlafaxine от капсулата Ефектин ER е по-бавна от скоростта на елиминация. По тази причина безспорният полуживот на елиминация на venlafaxine след прием на Ефектин ER (15+/-6 часа) в действителност представлява абсорбционния полу-живот вместо действителния експозиционен полу-живот(5+/-2 часа), отбелязван вследствие на прием на таблетка с незабавно освобождаване на активната субстанция.

При прилагане на еднакви дози venlafaxine под форма на таблетки с незабавно, или капсули с удължено освобождаване на активната субстанция, експозицията (AUC, пространството под концентрационната крива), както на venlafaxine, така и на ODV са сходни за двата терапевтични метода, а промяната в плазмените концентрации е малко по-ниска при лечение с капсули Ефектин ER. По тази причина капсулите venlafaxine ER осигуряват по-бавна скорост, но същата степен на абсорбция (напр. AUC), както и таблетките venlafaxine с незабавно освобождаване.

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Степента на свързване на venlafaxine с плазмените белтъци е 27% +/-2% при концентрации от 2,5 до 2215 ng/ml, а степента на свързване на ODV с плазмените белтъци е 30% +/-12% при концентрации от 100 до 500 ng/ml. Не се очаква поява на взаимодействие с други лекарствени средства, вследствие свързването с плазмените белтъци при едновременно прилагане на venlafaxine. При венозно приложение, постоянният и стабилен обем на разпределение на venlafaxine е 4,4 +/-1,9 L/kg, което показва, че venlafaxine се разпределя добре в общия телесен воден обем

МЕТАБОЛИЗЪМ

След абсорбцията, venlafaxine се метаболизира активно в черния дроб. Главният метаболит на venlafaxine е ODV, но venlafaxine се

метаболизира също така до N-desmethylvenlafaxine, до N,O-didesmethylvenlafaxine и други метаболити с по-малко значение. При проведени *in vitro* проучвания е установено, че образуването на ODV се катализира от CYP2D6, а образуването на N-desmethylvenlafaxine се катализира от CYP3A3/4. Резултатите от предклиничните проучвания се потвърждават от клиничните изследвания при лица, които метаболизират лошо или екстензивно CYP2D6. Въпреки това, независимо от различията между лошо или екстензивно метаболизиращите CYP2D6 лица, общата експозиция на сбора от двете активни съставки (venlafaxine и ODV) е сходна при двете групи. Следователно лошо или екстензивно метаболизиращите CYP2D6 лица могат да бъдат третираны по еднакъв начин с Ефектин ER.

ЕКСКРЕЦИЯ

Около 87 % от приетата доза venlafaxine, при използване на радио-изотопно маркиран препарат, се открива в урината под форма на venlafaxine в непроменен вид (5%), неконюгиран ODV (29%), конюгиран ODV (26 %) или други второстепенни неактивни метаболити (27%). 92 % от радиоактивната доза се открива в рамките на 72 часа. Следователно, елиминирането на venlafaxine и неговите метаболити с урината е основният път на елиминация.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ПРИЕМА НА ХРАНА И МЕДИКАМЕНТА

Приемът на Ефектин ER с храна не оказва влияние върху абсорбцията на venlafaxine или последващото образуване на ODV. Възрастта и полът не оказват влияние по отношение фармакокинетиката на venlafaxine. При пациенти над 60 г възраст е установено намаление на клирънса на O-desmethylvenlafaxine с 20%, което вероятно се дължи на естественото намаляване на бъбречната функция с възрастта. При продължителен прием на медикамента при здрави лица не е отбелязано кумулиране на venlafaxine или O-desmethylvenlafaxine.

При някои пациенти с компенсирана чернодробна цироза, фармакокинетиката на venlafaxine и O-desmethylvenlafaxine е значително променена. В резултат на намаления метаболизъм на venlafaxine и елиминирането на O-desmethylvenlafaxine се

повишават плазмените концентрации, както на venlafaxine така и на O-desmethylvenlafaxine.

При пациенти с умерено до значително увредена бъбречна функция, общият клирънс, както на venlafaxine, така и на O-desmethylvenlafaxine е намален и $t_{1/2}$ е удължено. Намаляването на общия клирънс е особено изразено при лица с креатининов клирънс под 30 мл/мин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Оралната LD50 на venlafaxine при мишки е 405 мг/кг, при женски плъхове 336 мг/кг и 673 мг/кг при мъжки плъхове. Тези дози се равняват на 45-90 пъти препоръчваната максимална терапевтична доза при хора.

При проведените проучвания относно действието на venlafaxine при плъхове и мишки не са установени данни, свидетелстващи за канцерогенност. При редица *in vitro* и *in vivo* проучвания не е открита мутагенност на venlafaxine.

6. Фармацевтични свойства

6.1. Помощни вещества

Активната съставка е venlafaxine HCL. Други съставки включват microcrystallin cellulose — 141.3/282.6, ethylcellulose — 13.52/27.04, hydroxypropylmethyl cellulose 2208,3 caps — 1.126/2.271, hydroxypropylmethyl cellulose 2910,6 caps — 2.386/4.772, желатин — 74.7/104.9, жълт железен окис — 0.02/0.86, titanium dioxide — 2.24/0.10, червен железен окис — 0.02/1.14, ink < 1, #1 opaque dark hard gelatin capsule - 1.

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

Две години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при стайна температура.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/ алуминиево фолио (съдържание на опаковката 28, 30 таблетки)

Банки от полиетилен с висока плътност (HDPE) (съдържание 100 таблетки)

6.6. Указания за употреба

6.7. Име и адрес на притежателя на разрешението за продажба

Wyeth Lederle Pharma GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Vienna, Austria
Tel: 0043 1 89114-0
Fax: 0043 1 89114

Производител

Wyeth Medica Ireland
Little Connell, Newbridge
Co. Kildare, Ireland