https://nhathuocngocanh.com/

178/90(bs4)

ZUELLIG PHARMA PTE LTD
15 CHANGI NORTH WAY #01-01
SINGAPORE 498770

Drawing: Taiwan 14353314-1-T Pharmacode: 170

Black Cyan Magenta Yellow Dieline

Efexor-XR 75mg (6569260) Carton Drawing No.14353314-1-T

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 26/5/2015

1 blister card
VENLAFAXINE HCl
EFEXOR® XR EXTENDED RELEASE CAPSULES
14 capsules
75 mg

VENLAFAXINE HCl
EFEXOR® XR EXTENDED RELEASE CAPSULES
1 blister card of 14 capsules

Each capsule contains: venlafaxine HCl equivalent to 75 mg venlafaxine.
Inactive ingredients: microcrystalline cellulose; ethylcellulose; hydroxypropyl methylcellulose; iron oxide and titanium dioxide.
Source of gelatin - bovine
Specification: Manufacturer's
For detail information, see enclosed direction circular.
CAREFULLY READ THE INSERT BEFORE USE.
Warning: Use by prescription only. HARUS DENGAN RESEP DOKTER
For oral use only.
Store below 30°C. 貯存於攝氏30度以下。
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.
Jauhi dariada kanak-kanak

Manufactured by: Wyeth Medica Ireland
Newbridge, Co Kildare, Ireland.

Packaged by: Wyeth Taiwan Corporation
Hsinfeng, Hsin Chu, Taiwan, R.O.C.

4 897001 680142

75 mg

Rx. Thuốc bán theo đơn
Hộp 1 vỉ x 14 viên nang giải phóng kéo dài chứa Venlafaxine HCl tương đương với 75 mg Venlafaxine.
Bảo quản dưới 30°C
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác, xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
SĐK: xx-xxxx-xx
Sản xuất bởi: Wyeth Medica Ireland, Little Connell, Newbridge, Co Kildare, Ireland. Đóng gói bởi: Wyeth Taiwan Corporation, No.290-1, Chung Lun, Chung - Lun Village, Hsinfeng, Hsin Chu, Đài Loan.
DNNK: Công ty cổ phần Dược liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, quận 1, TP Hồ Chí Minh.

JOB-A23532

Imported and Marketed by:
Wyeth (Malaysia) Sdn Bhd
Reg No MAL200024604A

Imported and Marketed by:
Wyeth (HK) Ltd.
Hong Kong
HK-43815
Trademark

Imported and Marketed by:
Wyeth (Singapore) Pte Ltd.
Reg No SIN11435P

Imported and Marketed by:
PT Wyeth Indonesia
Jakarta Indonesia
Reg No DKI0491400203A1

Reg No VN-XXX-XX

Thai Reg No 1C 203/47(N)
Importer:
Wyeth (Thailand) Ltd., Bangkok
ชื่อผู้นำเข้า

Rx

14 capsules
1 blister card

75 mg

ONCE-DAILY
VENLAFAXINE HCl
EFEXOR® XR EXTENDED RELEASE CAPSULES

怡諾思® 長效

Wyeth®

LOT/Số lô SX
MFG/Ngày SX
EXP/Hạn dùng
HD

VENLAFAXINE HCl
EFEXOR® XR EXTENDED RELEASE CAPSULES
14 capsules
1 blister card
75 mg

Traveling Direction

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

ZUELLIG PHARMA PTE LTD
15 CHANGI NORTH WAY #01-01
SINGAPORE 498770

Drawing: Taiwan 14353314-1-T Pharmacode: 170

Black Cyan Magenta Yellow Dieline

Efexor-XR 75mg (6569260) Carton Drawing No.14353314-1-T

https://nhathuocngocanh.com/

98317916 Efexor XR 75mg capsules (1x14s) foil Taiwan for Hong Kong, Indonesia, Malaysia, Singapore, Vietnam, Thailand 2P 11 Nov. 2005 KK

DWG: 98316911-2H-T

Black Dieline

Traveling Direction

ZUELLIG PHARMA PTE LTD
15 CHANGI NORTH WAY #01-01
SINGAPORE 498770

EFEXOR-XR 75mg (06569260) Blister Foil Drawing NO.98316911-2H-T

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

EFEXOR XR

Rx
CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:
Thuốc bán theo đơn.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Không dùng quá liều đã được chỉ định.
Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC
EFEXOR XR

2. THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG
Mỗi viên nang chứa 37,5 mg; 75 mg hoặc 150 mg venlafaxin (dạng muối hydroclorid).

3. DẠNG BÀO CHẾ
Viên nang giải phóng kéo dài dùng đường uống

ZUELLIG P
15 CHANGI
SING

4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG
4.1 Chỉ định điều trị

Điều trị các rối loạn trầm cảm chủ yếu.

Ngăn ngừa trầm cảm tái phát và trầm cảm tái diễn.

Điều trị các rối loạn lo âu toàn thể.

Điều trị rối loạn lo âu xã hội.

Điều trị các rối loạn hoảng loạn.

4.2 Liều dùng và cách dùng
Viên nang giải phóng kéo dài nên được dùng cùng với thức ăn và nên dùng vào cùng một thời điểm trong ngày. Uống nguyên viên nang cùng với nước, không chia nhỏ, bẻ, nhai hoặc hòa tan viên nang, hoặc có thể sử dụng bằng cách mở nang thuốc cẩn thận và rắc toàn bộ lượng thuốc có trong nang vào một thìa đầy nước sốt táo. Sau đó nuốt hỗn hợp thuốc/thức ăn này, (không nhai) và uống tiếp theo đó một cốc nước để đảm bảo đã uống hết toàn bộ vi hạt.

Ngoại trừ trường hợp bệnh nhân mắc chứng rối loạn lo âu xã hội (SAD) (xem dưới đây), bệnh nhân không đáp ứng với liều 75 mg/ngày có thể tăng liều với mức tăng 75 mg/ngày cho tới liều tối đa 225 mg/ngày. Việc tăng liều venlafaxin dạng giải phóng kéo dài có thể thực hiện sau khoảng thời gian 2 tuần hoặc dài hơn, nhưng khoảng cách giữa các lần tăng liều không dưới 4 ngày.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Bệnh nhân dùng viên nén venlafaxin giải phóng tức thời có thể chuyển sang dùng viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài với liều hàng ngày tương đương. Ví dụ, viên nén venlafaxin giải phóng tức thời 37,5 mg, dùng 2 lần trong ngày có thể thay thế bằng viên nang venlafaxin 75 mg giải phóng kéo dài, dùng 1 lần/ngày. Có thể chỉnh liều riêng cho từng bệnh nhân nếu cần thiết.

Các rối loạn trầm cảm chủ yếu

Liều khởi đầu của viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài được khuyến cáo là 75 mg, dùng một lần trong ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với liều khởi đầu 75 mg/ngày có thể dùng liều tăng dần đến mức liều tối đa là 225 mg/ngày.

Tuy liều khuyến cáo của viên nén venlafaxin dạng giải phóng tức thời cho bệnh nhân trầm cảm ở mức độ trung bình là tới 225 mg/ngày, một nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân bị trầm cảm ở mức độ nặng hơn đáp ứng với liều trung bình 350 mg/ngày (dao động trong khoảng từ 150 đến 375 mg/ngày).

Rối loạn lo âu toàn thể

Liều khởi đầu của viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài được khuyến cáo là 75 mg, dùng một lần trong ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với liều khởi đầu 75 mg/ngày có thể dùng liều tăng dần đến mức liều tối đa là 225 mg/ngày. Cần lưu ý theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Rối loạn lo âu xã hội

Liều khởi đầu của viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài được khuyến cáo là 75 mg, dùng một lần trong ngày. Không có bằng chứng cho thấy tăng liều làm tăng hiệu quả điều trị của thuốc. Cần lưu ý theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Rối loạn hoảng loạn

Liều của viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài được khuyến cáo là 37,5 mg/ngày dùng trong 7 ngày. Sau đó nên tăng liều lên 75 mg/ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với liều 75 mg/ngày có thể dùng liều tăng dần đến mức liều tối đa là 225 mg/ngày. Cần lưu ý theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Cách ngưng Venlafaxin

Khi ngừng điều trị bằng venlafaxin, nên giảm dần liều bất cứ lúc nào có thể (xem mục 4.4 và 4.8). Trong các thử nghiệm lâm sàng với viên nang venlafexin giải phóng kéo dài, quy trình giảm liều được thực hiện bằng cách giảm 75 mg /ngày, thời gian giữa các lần giảm liều là 1 tuần. Thời gian cần thiết để giảm liều phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và đáp ứng của từng bệnh nhân.

https://nhathuocngocanh.com/

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận

Với bệnh nhân suy thận có mức lọc cầu thận (GFR) từ 10 đến 70 mL/phút, nên giảm từ 25% đến 50% tổng liều venlafaxin hàng ngày.

Với bệnh nhân đang thẩm tích máu, nên giảm 50% tổng liều hàng ngày của venlafaxin.

Do có sự thay đổi lớn về độ thanh thải giữa các bệnh nhân, cần cá thể hóa liều dùng cho từng bệnh nhân.

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Đối với bệnh nhân suy gan ở mức độ từ nhẹ đến trung bình, nên giảm 50% tổng liều venlafaxin hàng ngày. Ở một số bệnh nhân, có thể giảm hơn 50% liều venlafaxin.

Do có sự thay đổi lớn về độ thanh thải giữa các bệnh nhân, cần cá thể hóa liều dùng cho từng bệnh nhân.

Sử dụng thuốc cho trẻ em và thiếu niên

Chưa có đủ dữ liệu cho việc sử dụng venlafaxin ở bệnh nhân dưới 18 tuổi (xem mục 4.4 và 4.8).

Sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi

Không có hiệu chỉnh liều đặc biệt nào được khuyến cáo dựa trên tuổi của bệnh nhân.

4.3 Chống chỉ định

Mẫn cảm với venlafaxin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng đồng thời venlafaxin với các thuốc ức chế enzym monoamin oxidase (MAOI). Chỉ được dùng venlafaxin ít nhất 14 ngày sau khi ngừng điều trị với MAOI. Khoảng cách này có thể rút ngắn lại trong trường hợp dùng các thuốc MAOI có hồi phục (xem thông tin kê đơn của các thuốc MAOI có hồi phục). Nên ngừng dùng venlafaxin ít nhất 7 ngày trước khi điều trị bằng các thuốc MAOI (xem mục 4.5).

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Tự tử/có ý định tự tử hoặc bệnh cảnh lâm sàng xấu đi

Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng venlafaxin nên được theo dõi cẩn thận và quan sát chặt chẽ các dấu hiệu bệnh cảnh lâm sàng xấu đi và nếu bệnh nhân có ý định tự tử. Bệnh nhân, gia đình, và những người chăm sóc bệnh nhân cần được nhắc nhở luôn cảnh giác về sự xuất hiện các dấu hiệu lo âu, kích động, các cơn hoảng loạn, mất ngủ, bứt rứt, thái độ thù địch, hung hăng, bốc đồng, chứng nằm ngồi không yên (akathisia), hưng cảm nhẹ, hưng cảm, các thay đổi bất thường khác trong hành vi, triệu chứng trầm cảm xấu đi, và ý định tự sát, đặc biệt

https://nhathuocngocanh.com/

khi bắt đầu điều trị hoặc khi có bất kỳ thay đổi nào về liều hoặc chế độ liều. Nguy cơ tự tử bắt buộc phải được xem xét, đặc biệt ở những bệnh nhân trầm cảm, và nên dùng liều thấp nhất kèm theo giám sát bệnh nhân chặt chẽ để giảm nguy cơ quá liều (xem mục 4.8).

Tự tử là một nguy cơ đã được xác định trong bệnh trầm cảm và một số rối loạn tâm thần khác, và bản thân các rối loạn này là yếu tố dự báo mạnh nguy cơ tự tử. Các phân tích gộp từ các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có đối chứng giả dược của các thuốc chống trầm cảm (thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin [SSRIs] và các thuốc khác) cho thấy các thuốc này làm tăng nguy cơ tự tử ở trẻ em, trẻ vị thành niên và thanh niên (từ 18 – 24 tuổi) bị trầm cảm nặng và các rối loạn tâm thần khác. Các nghiên cứu ngắn hạn không cho thấy có sự gia tăng nguy cơ tự tử ở bệnh nhân trên 24 tuổi dùng thuốc chống trầm cảm so với nhóm dùng giả dược; nguy cơ tự tử cũng giảm ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên dùng thuốc chống trầm cảm so với nhóm dùng giả dược.

Gẫy xương – Nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ gẫy xương tăng lên ở các bệnh nhân dùng thuốc ức chế tái thu hồi serotonin bao gồm cả venlafaxin. Cơ chế gây ra nguy cơ này hiện chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn.

Sử dụng thuốc cho trẻ em và thiếu niên

Hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được xác định rõ.
Nên theo dõi thường xuyên cân nặng và đo huyết áp cho trẻ em và thiếu niên sử dụng venlafaxin. Nên ngừng điều trị bằng venlafaxin cho trẻ em và thiếu niên có tăng huyết áp liên tục. Nếu điều trị trong thời gian dài nên kiểm tra nồng độ cholesterol huyết thanh (xem mục 4.2 và 4.8). Độ an toàn của thuốc khi dùng cho bệnh nhi dưới 6 tuổi chưa được đánh giá.

Các phản ứng tương tự hội chứng an thần kinh ác tính (NMS)

Tương tự các thuốc tác động trên hệ serotonergic khác, hội chứng serotonin hoặc các phản ứng tương tự hội chứng an thần kinh ác tính (Neuroleptic Malignant Syndrome - NMS) đe dọa đến tính mạng có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng venlafaxin, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với các thuốc serotonergic khác (bao gồm SSRIs, SNRIs và các triptan, fentanyl, dextromethorphan, tramadol, tapentadol, meperidin, methadon, pentazocin), hoặc với các thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin (bao gồm MAOIs, xanh methylen), hoặc với các thuốc chống loạn thần, các thuốc đối kháng dopamin khác. Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần (ví dụ, kích động, ảo giác, và hôn mê), rối loạn hệ thần kinh tự động (ví dụ, nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định và tăng thân nhiệt), bất thường thần kinh cơ (ví dụ, tăng phản xạ, mất phối hợp) có kèm hoặc không kèm theo các triệu chứng tiêu hóa (ví dụ, buồn nôn, nôn và tiêu chảy).

Hội chứng serotonin ở thể nặng có thể giống với hội chứng an thần kinh ác tính, bao gồm tăng thân nhiệt, cứng cơ, rối loạn hệ thần kinh tự động có thể có kèm theo sự thay đổi nhanh các dấu hiệu sinh tồn và thay đổi trạng thái tâm thần (xem mục 4.5).

Trong trường hợp dùng đồng thời venlafaxin với các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ dẫn truyền thần kinh liên quan đến serotonin và/hoặc dopamin, các bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều.

https://nhathuocngocanh.com/

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời venlafaxin với tiền chất của serotonin (như bổ sung tryptophan).

Giãn đồng tử

Giãn đồng tử có thể xuất hiện khi dùng venlafaxin. Các bệnh nhân bị tăng nhãn áp hoặc các bệnh nhân có nguy cơ glaucom góc đóng cấp tính cần phải được theo dõi chặt chẽ.

Hệ tim mạch

Venlafaxin chưa được đánh giá trên bệnh nhân có tiền sử gần đây bị nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim không ổn định. Do đó, cần thận trọng khi dùng venlafaxin cho các bệnh nhân này.

Tăng huyết áp phụ thuộc liều dùng đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng venlafaxin. Các trường hợp tăng huyết áp cần điều trị ngay đã được ghi nhận trong quá trình theo dõi sau khi thuốc đã lưu hành trên thị trường. Các bệnh nhân cần điều trị venlafaxin được khuyến cáo kiểm tra huyết áp, cũng như cần khảo sát kĩ tiền căn tăng huyết áp của bệnh nhân trước đây. Cần thận trọng cho bệnh nhân có các bệnh tiềm ẩn có thể nặng thêm do huyết áp tăng.

Có thể xuất hiện tình trạngtăng nhịp tim, đặc biệt khi dùng ở liều cao. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho các bệnh nhân có bệnh lý tiềm ẩn có thể nặng lên do nhịp tim tăng. Các trường hợp kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh (TdP), nhịp nhanh thất và đột tử đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc. Phần lớn các báo cáo đều xảy ra do sử dụng thuốc quá liều hoặc trên những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác gây kéo dài khoảng QT/xoắn đỉnh. Do đó venlafaxin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây kéo dài khoảng QT.

Co giật

Các cơn co giật có thể xuất hiện khi điều trị bằng venlafaxin. Tương tự các thuốc chống trầm cảm khác, nên thận trọng khi dùng venlafaxin cho bệnh nhân có tiền sử co giật.

Hưng cảm/Hưng cảm nhẹ

Hưng cảm/Hưng cảm nhẹ có thể xuất hiện trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị rối loạn tâm thần dùng các thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả venlafaxin. Tương tự các thuốc chống trầm cảm khác, nên thận trọng khi sử dụng venlafaxin cho bệnh nhân có tiền sử bản thân hoặc gia đình có rối loạn lưỡng cực.

Hung hãn

Thái độ hung hãn có thể xuất hiện trên tỷ lệ nhỏ bệnh nhân dùng thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả điều trị bằng venlafaxin, trong trường hợp này nên giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Tương tự các thuốc chống trầm cảm khác, nên thận trọng khi dùng venlafaxin cho bệnh nhân có tiền căn thái độ hung hăng, gây hấn trước đây.

Hạ natri máu

https://nhathuocngocanh.com/

Các trường hợp hạ natri máu và/hoặc hội chứng bài tiết không đầy đủ hormon chống bài niệu (SIADH) có thể xuất hiện khi dùng venlafaxin, thường gặp trên bệnh nhân mất nước hoặc giảm thể tích tuần hoàn. Bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu và bệnh nhân bị giảm thể tích phân bố do các nguyên nhân khác có thể có nguy cơ hạ natri máu cao hơn.

Chảy máu

Các thuốc ức chế thu hồi serotonin có thể ảnh hưởng đến sự kết tập tiểu cầu.

Đã có các báo cáo về hiện tượng chảy máu bất thường khi dùng venlafaxin, từ xuất huyết da, niêm mạc và xuất huyết tiêu hóa đến các xuất huyết có thể đe dọa đến tính mạng.

Tương tự các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin khác, nên sử dụng thận trọng venlafaxin cho các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết, bao gồm các bệnh nhân đang dùng các thuốc chống đông và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Giảm cân

Độ an toàn và hiệu quả khi kết hợp venlafaxin với các thuốc giảm cân, bao gồm phentermin, chưa được xác định chắc chắn. Dùng đồng thời venlafaxin hydroclorid và các thuốc giảm cân không được khuyến cáo. Venlafaxin hydroclorid không được chỉ định sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc khác để giảm cân.

Cholesterol huyết thanh

Tăng cholesterol huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận trên 5,3% bệnh nhân điều trị bằng venlafaxin và 0% ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược trong ít nhất 3 tháng trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược. Nên đo nồng độ cholesterol huyết thanh trong quá trình điều trị dài ngày.

Ngừng dùng thuốc

Các tác dụng khi ngưng thuốc đã được biết rõ thường xảy ra khi dùng thuốc chống trầm cảm, do đó với bất cứ dạng bào chế nào của venlafaxin, cần giảm dần liều khi ngưng thuốc và theo dõi bệnh nhân cẩn thận (xem mục 4.2 và 4.8).

Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy bằng chứng về sự lệ thuộc thuốc, xuất hiện dung nạp, hoặc cần tăng liều theo thời gian.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy venlafaxin hầu như không có ái lực với các receptor opiat, benzodiazepin, phencyclidin (PCP), hoặc acid N-methyl-D-aspartic (NMDA). Venlafaxin không có tác dụng kích thích thần kinh trung ương các loài gặm nhấm. Trong các nghiên cứu trên động vật linh trưởng, venlafaxin không làm tăng hoặc giảm nguy cơ nghiện thuốc. Nghiên cứu tự sử dụng trên khỉ cho thấy việc tự sử dụng venlafaxin qua đường tĩnh mạch của động vật thực nghiệm.

https://nhathuocngocanh.com/

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các chất ức chế enzym monoamin oxidase (MAOI)

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đã được ghi nhận trên các bệnh nhân vừa ngừng dùng MAOI và bắt đầu dùng venlafaxin, hoặc vừa ngừng điều trị bằng venlafaxin để bắt đầu dùng MAOI (xem mục 4.3). Những phản ứng này đã bao gồm run, rung giật cơ, toát mồ hôi, buồn nôn, nôn, đỏ bừng, chóng mặt và tăng thân nhiệt với các dấu hiệu tương tự như hội chứng an thần kinh ác tính, co giật, và tử vong.

Các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương

Nguy cơ khi sử dụng venlafaxin kết hợp với các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Do đó, cần thận trọng khi dùng venlafaxin kết hợp với các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác.

Hội chứng serotonin

Tương tự các thuốc serotonergic khác, hội chứng serotonin, có khả năng đe dọa đến tính mạng, có thể xuất hiện khi điều trị bằng venlafaxin, đặc biệt khi dùng cùng các thuốc ảnh hưởng đến hệ dẫn truyền thần kinh serotonergic (bao gồm các triptan, SSRIs, các thuốc SNRIs khác, lithium, sibutramin, fentanyl và các dẫn chất, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, meperidin, methadon, pentazocin, hoặc St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]), hoặc với các thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin (như MAOI, bao gồm linezolid [kháng sinh ức chế MAO không chọn lọc có hồi phục] và xanh methylen), hoặc với tiền chất của serotonin (như các chế phẩm bổ sung tryptophan) (xem mục 4.3 và 4.4).

Nếu trên lâm sàng cần dùng đồng thời venlafaxin và một thuốc SSRI, thuốc SNRI hoặc một chất chủ vận receptor 5-hydroxytryptamin (triptan), bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận, đặc biệt trong giai đoạn bắt đầu điều trị và khi tăng liều. Sử dụng đồng thời venlafaxin với các tiền chất của serotonin (như các chế phẩm bổ sung tryptophan) không được khuyến cáo (xem mục 4.4)

Các thuốc gây kéo dài khoảng QT

Nguy cơ kéo dài khoảng QT và/hoặc loạn nhịp thất (ví dụ: xoắn đỉnh) tăng lên khi sử dụng đồng thời venlafaxin và các thuốc cũng gây kéo dài khoảng QT (ví dụ: thuốc chống loạn thần và kháng sinh) (xem mục 4.4)

Indinavir

https://nhathuocngocanh.com/

Nghiên cứu dược động học khi dùng venlafaxin cùng với indinavir cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của indinavir giảm 28% và Cmax giảm 36%. Indinavir không ảnh hưởng đến dược động học của venlafaxin và O-desmethylvenlafaxin (ODV). Ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác này chưa được biết rõ.

Ethanol

Venlafaxin đã được chứng minh không làm tăng sự suy giảm tâm thần và kỹ năng vận động gây ra bởi ethanol. Tuy nhiên, giống như tất cả các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương, bệnh nhân được khuyên không nên uống rượu trong khi dùng venlafaxin.

Haloperidol

Nghiên cứu dược động học cho thấy: độ thanh thải đường uống của haloperidol giảm 42%, diện tích dưới đường cong tăng 70%, Cmax tăng 88%, nhưng không làm thay đổi thời gian bán thải của haloperidol. Cần cân nhắc điều này khi bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng haloperidol và venlafaxin.

Cimetidin

Ở trạng thái ổn định, cimetidin ức chế sự chuyển hóa qua gan lần đầu của venlafaxin, tuy nhiên, cimetidin không ảnh hưởng đến dược động học của ODV. Tác dụng dược lý của venlafaxin cùng với ODV được dự kiến chỉ tăng nhẹ ở đa số các bệnh nhân. Ở các bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân rối loạn chức năng gan, tương tác này có thể rõ rệt hơn.

Imipramin

Venlafaxin không làm ảnh hưởng đến dược động học của imipramin và 2-OH-imipramin. Tuy nhiên, AUC, Cmax và Cmin của desipramin tăng khoảng 35% khi có mặt venlafaxin. AUC của 2-OH-desipramin tăng khoảng 2,5 đến 4,5 lần. Imipramin không ảnh hưởng đến dược động học của venlafaxin và ODV. Cần cân nhắc điều này khi bệnh nhân được điều trị đồng thời với imipramin và venlafaxin.

Ketoconazol

Nghiên cứu dược động học với ketokonazol trên bệnh nhân chuyển hóa bình thường (EM) và bệnh nhân chuyển hóa kém (PM) qua CYP2D6 cho thấy nồng độ của cả venlafaxin và ODV trong huyết tương cao hơn sau khi uống ketokonazol. Cmax của venlafaxin tăng khoảng 26% trên bệnh nhân chuyển hóa bình thường và 48% trên bệnh nhân chuyển hóa kém. Cmax của ODV tăng 14% trên bệnh nhân chuyển hóa bình thường và 29% trên bệnh nhân chuyển hóa kém. AUC của venlafaxin tăng 21% trên bệnh nhân chuyển hóa bình thường và 70% trên bệnh nhân chuyển hóa kém. Giá trị AUC của ODV tăng 23% và 33% tương ứng trên bệnh nhân chuyển hóa bình thường và bệnh nhân chuyển hóa kém (xem mục 4.5).

https://nhathuocngocanh.com/

Metoprolol

Nghiên cứu tương tác dược động học trên người tình nguyện khỏe mạnh dùng đồng thời venlafaxin (50 mg mỗi 8h trong 5 ngày) và metoprolol (100 mg/ngày trong 5 ngày) cho thấy nồng độ metoprolol huyết tương tăng khoảng 30% - 40% trong khi nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính là α-hydroxymetoprolol trong huyết tương không thay đổi. Trong nghiên cứu này, venlafaxin làm giảm tác dụng hạ huyết áp của metoprolol. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này trên bệnh nhân tăng huyết áp chưa được biết rõ. Metoprolol không làm thay đổi dược động học của venlafaxin hay ODV, dẫn chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc này. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời venlafaxin và metoprolol.

Risperidon

Venlafaxin làm tăng AUC của risperidon khoảng 32% nhưng không làm thay đổi có ý nghĩa các thông số dược động học của các thành phần có hoạt tính (risperidon và 9-hydroxyperidon). Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa được biết rõ.

Diazepam

Diazepam không làm ảnh hưởng đến dược động học của venlafaxin hoặc ODV. Venlafaxin không làm ảnh hưởng đến dược động học và dược lực học của diazepam và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là desmethyldiazepam.

Lithium

Dược động học ở trạng thái ổn định của venlafaxin và ODV không bị ảnh hưởng khi dùng cùng lithium. Venlafaxin không ảnh hưởng đến dược động học của lithium (xem mục dưới đây, thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương).

Các thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương

Venlafaxin liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ không cao (27%); do đó, venlafaxin khi dùng cho bệnh nhân đang uống một thuốc khác có tỷ lệ kết hợp với protein huyết tương cao có thể sẽ không làm tăng nồng độ tự do của thuốc.

Các thuốc chuyển hóa qua isoenzym cytochrom P450

Các nghiên cứu cho thấy venlafaxin ức chế tương đối yếu CYP2D6. Venlafaxin không ức chế CYP3A4, CYP1A2 và CYP2C9 *in vitro*. Kết quả này được khẳng định lại trên các nghiên cứu *in vivo* với các thuốc sau: alprazolam (CYP3A4), caffein (CYP1A2), carbamazepin (CYP3A4), diazepam, (CYP3A4 and CYP2C19), and tolbutamid (CYP2C9).

Khả năng ảnh hưởng của các thuốc khác tới venlafaxin

Venlafaxin được chuyển hóa qua CYP2D6 và CYP3A4. Venlafaxin được chuyển hóa chủ yếu thành chất chuyển hóa có hoạt tính, ODV qua hệ thống enzym cytochrom P450 CYP2D6. Chuyển hóa qua CYP3A4 là con đường chuyển hóa phụ của venlafaxin.

https://nhathuocngocanh.com/

Các chất ức chế CYP2D6

Dùng đồng thời venlafaxin và các chất ức chế CYP2D6 có thể làm giảm chuyển hóa venlafaxin thành ODV, làm tăng nồng độ venlafaxin trong huyết tương và giảm nồng độ của ODV. Do venlafaxin và ODV cùng là các chất có tác dụng dược lý nên không cần thiết phải hiệu chỉnh liều khi dùng venlafaxinvới các chất ức chế CYP2D6.

Các chất ức chế CYP3A4

Dùng đồng thời venlafaxin và các chất ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ venlafaxin và ODV (xem mục 4.5). Do đó, cần thận trọng khi kết hợp venlafaxin với chất ức chế CYP3A4.

Các chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4

Chưa có nghiên cứu nào về việc dùng đồng thời venlafaxin với các thuốc ức chế CYP2D6 và CYP3A4, các enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa venlafaxin. Tuy nhiên, việc kết hợp này có thể làm tăng nồng độ venlafaxin trong huyết tương. Do đó, cần chú ý khi kết hợp venlafaxin với bất cứ thuốc nào ức chế đồng thời hệ thống 2 enzym này.

Liệu pháp choáng điện

Chưa có các dữ liệu lâm sàng về hiệu quả thu được khi kết hợp liệu pháp choáng điện với venlafaxin.

Tương tác thuốc – xét nghiệm

Xét nghiệm sàng lọc miễn dịch nước tiểu cho kết quả dương tính giả với PCP và amphetamin đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng venlafaxin. Kết quả này có thể do các test sàng lọc kém đặc hiệu. Kết quả dương tính giả cũng có thể gặp sau một vài ngày ngừng dùng venlafaxin. Các thử nghiệm để khẳng định lại, như sắc ký khí hoặc phương pháp khối phổ sẽ giúp phân biệt venlafaxin với PCP và amphetamin.

4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Độ an toàn của venlafaxin khi dùng cho phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Chỉ nên dùng venlafaxin cho phụ nữ có thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể gặp phải. Nếu dùng venlafaxin cho đến khi sinh hoặc sát ngày sinh, ảnh hưởng của việc ngừng dùng thuốc trên trẻ sơ sinh cần được cân nhắc. Một số trẻ sơ sinh phơi nhiễm với venlafaxin trong giai đoạn muộn trong ba tháng cuối của thai kỳ có thể xuất hiện các biến chứng đòi hỏi phải cho ăn qua ống thông, hỗ trợ hô hấp hoặc kéo dài thời gian nằm viện. Các biến chứng này có thể xuất hiện ngay sau khi sinh.

Khi cho chuột cống uống venlafaxin trong thời gian có thai và cho con bú, thấy có sự giảm trọng lượng chuột con, tăng tỷ lệ chuột chết non và tỷ lệ chết của chuột con trong 5 ngày đầu cho bú khi bắt đầu dùng thuốc trong thời kỳ mang thai và tiếp tục cho đến khi cai sữa. Nguyên nhân tử vong chưa được biết rõ. Các tác dụng này xuất hiện ở liều 375 mg venlafaxin, gấp 10 lần liều hằng ngày cho người (tính theo mg/kg) hoặc 2,5 lần (tính theo mg/m^2) liều dùng trên người. Liều không gây ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong của chuột cống non gấp 1,4 lần liều dùng trên người tính theo mg/kg thể trọng hoặc 0,25 lần liều trên người tính theo mg/m^2.

https://nhathuocngocanh.com/

Venlafaxin và ODV được bài tiết qua sữa mẹ, do đó cần quyết định không cho con bú hoặc ngừng dùng venlafaxin.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Venlafaxin không ảnh hưởng đến tâm thần vận động, nhận thức hoặc việc thực hiện các hành động phức tạp trên người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, bất cứ các thuốc tâm thần nào cũng có thể làm suy giảm khả năng phán đoán, suy nghĩ và kỹ năng vận động. Do đó, bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn được liệt kê trong bảng theo tần suất phân loại của hội đồng các tổ chức quốc tế về khoa học y học (CIOMS)

Thường gặp: ≥1%
Ít gặp: ≥0,1% và <1%
Hiếm gặp: ≥0,01% và <0,1%
Rất hiếm gặp: <0,01%
Tần suất không rõ: không ước tính được từ các dữ liệu hiện có

Cơ quan	*Phản ứng phụ*
Trên cơ thể	
Thường gặp:	Suy nhược/ mệt mỏi, ớn lạnh*
Ít gặp:	Phù mạch,* Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng
Rất hiếm gặp:	Sốc phản vệ*
Hệ tim mạch	
Thường gặp:	Tăng huyết áp, giãn mạch (đỏ mặt gặp trong hầu hết các trường hợp), đánh trống ngực*
Ít gặp:	Hạ huyết áp,* Hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, nhịp nhanh
Rất hiếm gặp:	Kéo dài thời gian QT,* Rung tâm thất,* Nhịp nhanh thất (bao gồm cả xoắn đỉnh)*
Hệ tiêu hóa	
Thường gặp:	Chán ăn, Táo bón, Buồn nôn, nôn
Ít gặp:	Nghiến răng*, tiêu chảy*
Rất hiếm gặp:	Viêm tụy*
Hệ máu và bạch huyết	
Thường gặp:	Xuất huyết dưới da, Chảy máu niêm mạc*, Xuất huyết tiêu hóa*
Hiếm gặp:	Kéo dài thời gian chảy máu*, Giảm tiểu cầu*
Rất hiếm gặp:	Rối loạn hệ tạo máu, * (bao gồm mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, * giảm bạch cầu trung tính và giảm toàn thể huyết cầu *)
Rối loạn hệ miễn dịch	

https://nhathuocngocanh.com/

Cơ quan	***Phản ứng phụ***
Trao đổi chất/Dinh dưỡng	
Thường gặp:	Tăng cholesterol huyết tương (đặc biệt khi dùng kéo dài và có thể xảy ra khi dùng liều cao), Giảm cân
Ít gặp:	Các xét nghiệm chức năng gan bất thường,* Hạ natri máu,* Giảm cân
Hiếm gặp:	Viêm gan,* Hội chứng bài tiết không đầy đủ hormon chống bài niệu (SIADH)*
Rất hiếm gặp:	Tăng tiết prolactin
Hệ cơ xương	
Rất hiếm gặp:	Tiêu cơ vân*
Hệ thần kinh	
Hay gặp:	Đau đầu*
Thường gặp:	Các giấc mơ bất thường, giảm ham muốn tình dục, chóng mặt, khô miệng, tăng trương lực cơ, mất ngủ, lo lắng, dị cảm, buồn ngủ, run, lẫn lộn, * Mất nhân cách *
Ít gặp:	Thờ ơ, ảo giác, rung giật cơ, kích động*, Rối loạn phối hợp và thăng bằng *
Hiếm gặp:	Tâm lý bồn chồn, co giật *, phản ứng manic, hội chứng an thần kinh ác tính (NMS) *, Hội chứng serotonergic *
Rất hiếm gặp:	Mê sảng, phản ứng ngoại tháp (bao gồm cả rối loạn trương lực và rối loạn vận động) *, rối loạn vận động chậm*
Hệ hô hấp	
Thường gặp:	Hay ngáp
Ít gặp:	Khó thở
Rất hiếm gặp:	Tăng bạch cầu ái toan tại phổi*
Da	
Thường gặp:	Đổ mồ hôi, (bao gồm cả đổ mồ hôi đêm*)
Ít gặp:	Ban đỏ, Rụng tóc*
Rất hiếm gặp:	Hồng ban đa dạng, Hội chứng Stevens-Johnson*, Ngứa* Nổi mề đay*
Tần suất chưa rõ:	Hoại tử biểu bì*
Các giác quan đặc biệt	
Thường gặp:	Điều tiết bất thường, Giãn đồng tử, Rối loạn thị giác
Ít gặp:	Thay đổi vị giác, Ù tai*
Rất hiếm gặp:	Glaucoma góc đóng*
Hệ sinh dục tiết niệu	

https://nhathuocngocanh.com/

Cơ quan	***Phản ứng phụ***
Thường gặp:	Xuất tinh/cực khoái bất thường (ở nam giới), Rối loạn khoái cảm, rối loạn chức năng cương dương, đi tiểu khó, rối loạn kinh nguyệt liên quan đến tăng chảy máu hoặc tăng chảy máu bất thường (ví dụ, rong kinh, băng huyết *), tần suất đi tiểu tăng*
Ít gặp:	Cực khoái bất thường (ở phụ nữ), Bí tiểu
Hiếm gặp:	Tiểu tiện không kiểm soát*

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng liên quan đến thủ thuật

Chưa biết rõ (không dự đoán được từ các dữ liệu hiện có)	Gãy xương

* Các tác dụng không mong muốn được xác định sau khi thuốc được đưa ra thị trường

Các triệu chứng sau đây đã được báo cáo có liên quan đến việc ngừng dùng thuốc đột ngột hoặc giảm liều, hoặc điều trị với liều giảm dần: hưng cảm nhẹ, lo âu, kích động, căng thẳng, nhầm lẫn, mất ngủ hoặc rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi, buồn ngủ, dị cảm, chóng mặt, co giật, nhức đầu, chóng mặt, đau đầu, các triệu chứng giống như cúm, ù tai, mất phối hợp và thăng bằng, run, đổ mồ hôi, khô miệng, chán ăn, tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Trong nghiên cứu hậu marketing, phần lớn các phản ứng ngừng dùng thuốc thường nhẹ và tự khỏi mà không cần điều trị.

<u>Bệnh nhi</u>

Nhìn chung, các tác dụng không mong muốn gặp phải với venlafaxin (trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược) trên trẻ em và thiếu niên (từ 6 – 17 tuổi) tương tự như các phản ứng phụ gặp phải trên người lớn. Tương tự trên người lớn, chán ăn, giảm cân, tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết thanh là những phản ứng đã được quan sát thấy (xem mục 4.4 và 4.8).

Việc xuất hiện ý định tự tử đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhi. Cũng có các báo cáo về sự gia tăng thái độ thù địch, đặc biệt là các rối loạn trầm cảm nặng, gây hại cho bản thân bệnh nhi.

Đặc biệt, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát thấy trên bệnh nhi: đau bụng, kích động, khó tiêu, xuất huyết da, chảy máu cam và đau cơ.

4.9 Quá liều

Trong giai đoạn hậu mãi, quá liều với venlafaxin đã được báo cáo chủ yếu là khi dùng kết hợp thuốc với rượu và/hoặc các loại thuốc khác. Các báo cáo thường gặp nhất trong quá liều bao gồm nhịp tim nhanh, thay đổi các cấp độ của ý thức (từ buồn ngủ đến hôn mê), giãn đồng tử, co giật và nôn. Các báo cáo khác bao gồm các thay đổi trên điện tâm đồ (ví dụ, kéo dài khoảng QT, block nhánh, khoảng QRS kéo dài), nhịp nhanh thất, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, chóng mặt, và tử vong.

https://nhathuocngocanh.com/

Các nghiên cứu hồi cứu đã được công bố cho thấy quá liều venlafaxin có thể liên quan đến sự gia tăng nguy cơ dẫn đến tử vong so với quá liều các thuốc chống trầm cảm SSRI, nhưng nguy cơ này thấp hơn so với các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các bệnh nhân được điều trị bằng venlafaxin có nhiều yếu tố nguy cơ tự tử hơn so với bệnh nhân dùng SSRI. Vai trò của các quan sát về gia tăng nguy cơ các biến cố đe doạ tính mạng liên quan đến độc tính quá liều của venlafaxin so với các yếu tố liên quan đến bệnh nhân điều trị bằng venlafaxin còn chưa được sáng tỏ. Nên kê đơn venlafaxin với liều nhỏ nhất kết hợp với việc theo dõi chặt bệnh nhân để giảm nguy cơ quá liều.

Các biện pháp điều trị được khuyến cáo

Thực hiện các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng; phải theo dõi nhịp tim và sinh hiệu quan trọng.

Khi có nguy cơ bị sặc, không nên kích thích để gây nôn.

Có thể chỉ định rửa dạ dày ngay sau khi uống quá liều hoặc ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Sử dụng than hoạt cũng có thể hạn chế sự hấp thu thuốc.

Lợi tiểu cưỡng bức, thẩm phân máu, truyền máu và thay máu không có tác dụng.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho venlafaxin.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Venlafaxin và chất chuyển hóa có hoạt tính, ODV là các chất ức chế mạnh sự tái thu hồi serotonin và norepinephrin và cũng ức chế yếu sự tái thu hồi dopamin. Tác dụng chống trầm cảm của venlafaxin được cho là do khả năng tác dụng trên hoạt động dẫn truyền thần kinh ở hệ thần kinh trung ương. Venlafaxin và ODV không có ái lực với receptor muscarinic, histaminergic hoặc α_1-adrenergic *in vitro*. Tác dụng tại các receptor này có thể liên quan đến các tác dụng khác đã thấy ở các thuốc chống trầm cảm khác như tác dụng kháng cholin, tác dụng an thần và tác dụng trên hệ tim mạch. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên các loài gặm nhấm, venlafaxin đã cho thấy tác dụng chống trầm cảm và tác dụng giải lo âu, và làm tăng khả năng nhận thức.

Viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài

Các rối loạn trầm cảm chủ yếu

Nghiên cứu về hiệu quả của viên nang giải phóng kéo dài venlafaxin trong điều trị các rối loạn trầm cảm chủ yếu đã được thực hiện trong hai nghiên cứu ngắn hạn, có đối chứng dùng giả dược. Nhóm bệnh nhân của cả hai thử nghiệm lâm sàng này bao gồm các bệnh nhân ngoại trú có các rối loạn trầm cảm nặng loại DSM III-R hoặc DSM-IV. Nghiên cứu đầu tiên so sánh venlafaxin giải phóng kéo dài 75 đến 150 mg/ngày, venlafaxin giải phóng tức thời 75 đến 150 mg/ngày và nhóm dùng giả dược trong 12 tuần. Venlafaxin giải phóng kéo dài có tác dụng vượt trội hơn so với nhóm giả dược bắt đầu từ tuần điều trị thứ 2 tính trên tổng điểm trầm cảm Hamilton (HAM-D) và điểm thành phần HAM-D Depressed Mood Item, bắt đầu từ tuần điều

https://nhathuocngocanh.com/

trị thứ 3 trên tổng điểm tính theo thang Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) và ở tuần thứ 4 theo thang điểm Clinical Global Impressions (CGI) Severity of Illness Scale. Tác dụng này được duy trì cho đến hết thời gian điều trị. Venlafaxin giải phóng kéo dài cũng cho thấy có hiệu quả hơn rõ rệt so với venlafaxin giải phóng tức thời ở tuần thứ 8 và tuần thứ 12 trên tổng điểm HAM-D và điểm CGI Severity of Illness Scale và ở tuần thứ 12 trên tất cả các tiêu chí đánh giá.

Nghiên cứu thứ hai so sánh hiệu quả điều trị của venlafaxin giải phóng kéo dài liều từ 75 đến 225 mg/ngày với nhóm dùng giả dược trong hơn 8 tuần. Sự cải thiện duy trì so với giả dược được ghi nhận bắt đầu từ tuần thứ 2 trên thang điểm CGI Severity of Illness scale, bắt đầu vào tuần thứ 4 trên điểm HAM-D toàn phần and MADRS toàn phần, và bắt đầu vào tuần thứ 3 trên điểm thành phần HAM-D Depressed Mood Item.

Rối loạn lo âu toàn thể

Hiệu quả của venlafaxin giải phóng kéo dài trong điều trị rối loạn lo âu toàn thể (GAD) đã được thiết lập trong 2 nghiên cứu ngắn hạn (8 tuần) với liều cố định và có đối chứng giả dược, một nghiên cứu dài hạn (6 tháng), liều cố định, có đối chứng giả dược và một nghiên cứu dài hạn (6 tháng), liều thay đổi, có đối chứng giả dược trên bệnh nhân ngoại trú có rối loạn lo âu toàn thể loại DSM-IV.

Một nghiên cứu ngắn hạn đánh giá venlafaxin liều 75, 150 và 225 mg/ngày so với nhóm dùng giả dược, kết quả cho thấy venlafaxin liều 225 mg/ngày có hiệu quả hơn giả dược tính trên tổng điểm Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), trên cả 2 điểm thành phần lo âu HAM-A và căng thẳng, cũng như trên thang CGI.
Trong khi cũng có bằng chứng cho thấy venlafaxin ở liều 75 và 150 mg/ngày có tác dụng vượt trội hơn so với giả dược, những mức liều này không phải luôn có hiệu quả như ở mức liều cao nhất.
Trong nghiên cứu ngắn hạn thứ hai đánh giá tác dụng của venlafaxin giải phóng kéo dài ở liều 75 và 150 mg/ngày so với nhóm dùng giả dược cho thấy ở cả hai mức liều này, thuốc có hiệu quả cao hơn so với giả dược, tuy nhiên liều 75 mg/ngày có hiệu quả đồng nhất hơn so với mức liều 150 mg/ngày. Hai nghiên cứu dài hạn (tiến hành trong 6 tháng), một nghiên cứu sử dụng mức liều 37,5 ; 75 và 150 mg/ngày và một nghiên cứu khác đánh giá mức liều từ 75 đến 225 mg/ngày, cho thấy ở mức liều 75 mg hoặc cao hơn có hiệu quả rõ rệt hơn so với giả dược trên tổng điểm Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), trên cả 2 điểm thành phần lo âu HAM-A và căng thẳng, cũng như trên thang CGI sau thời gian điều trị ngắn hạn (tuần thứ 8) và dài hạn (tháng thứ 6).

5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Ít nhất 92% venlafaxin được hấp thu sau khi uống liều đơn venlafaxin giải phóng trung bình. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc từ 40% đến 45% do chuyển hóa trước khi xâm nhập vào tuần hoàn chung. Trong nghiên cứu liều đơn với liều venlafaxin giải phóng trung bình từ 25 đến 150 mg, nồng độ đỉnh (Cmax) trung bình trong huyết tương đạt được từ 37 đến 163 mg/mL tương ứng và đạt được trong vòng 2,1 đến 2,4 giờ (tmax). Sau khi uống viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài, nồng độ đỉnh trong huyết tương của venlafaxin và ODV đạt

https://nhathuocngocanh.com/

được tương ứng trong khoảng 5,5 và 9 giờ. Sau khi uống viên nang venlafaxin giải phóng tức thời, nồng độ đỉnh trong huyết tương của venlafaxin và ODV đạt được tương ứng trong khoảng 2 giờ và 3 giờ. Viên nang venlafaxin giải phóng kéo dài và viên nén venlafaxin giải phóng tức thời có mức độ hấp thu tương tự nhau.

Phân bố

Nồng độ ở trạng thái ổn định của cả venlafaxin và ODV trong huyết tương đạt được trong vòng 3 ngày khi điều trị liều lặp lại với venlafaxin giải phóng tức thời. Cả 2 chất đều có dược động học tuyến tính ở khoảng liều 75 đến 450 mg/ngày khi uống cách 8 giờ một lần. Venlafaxin và ODV gắn với protein huyết tương tương ứng khoảng 27% và 30%. Do sự kết hợp với protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ thuốc tương ứng lên đến 2,215 và 500 ng/mL, venlafaxin và ODV đều ít có khả năng gây tương tác liên quan đến việc tranh chấp liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố của venlafaxin ở nồng độ ổn định là 4,4 ± 1,9 L/kg sau khi tiêm tĩnh mạch.

Chuyển hóa

Venlafaxin bị chuyển hóa mạnh ở gan. Các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* cho thấy venlafaxin bị chuyển hóa thành chất có hoạt tính chủ yếu là ODV qua hệ thống P450 isoenzym CYP2D6. Các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* cho thấy venlafaxin bị chuyển hóa một phần nhỏ thành dẫn chất N-desmethylvenlafaxin, chất chuyển hóa có hoạt tính kém hơn, thông qua CYP3A4. Mặc dù hoạt tính tương đối của enzym CYP2D6 có thể khác nhau giữa các bệnh nhân, không cần thiết phải hiệu chỉnh liều venlafaxin cho các bệnh nhân này. Giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc và sự biến thiên nồng độ trong huyết tương của venlafaxin và ODV là tương tự nhau sau khi dùng mức liều hàng ngày tương đương với chế độ liều dùng hai lần hoặc ba lần một ngày venlafaxin dạng giải phóng tức thời.

Thải trừ

Venlafaxin và chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ yếu qua thận. Khoảng 87% liều của venlafaxin được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng venlafaxin không đổi (5%), ODV không liên hợp (29%), ODV liên hợp (26%) hoặc các chất chuyển hóa thứ yếu không có hoạt tính khác (27%).

Ảnh hưởng của thức ăn

Thức ăn không làm ảnh hưởng đến sự hấp thu của venlafaxin hoặc sự hình thành của ODV.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của venlafaxin và ODV bị thay đổi có ý nghĩa trên một số bệnh nhân bị xơ gan còn bù (suy gan ở mức độ trung bình) sau khi uống liều đơn venlafaxin. Trên những bệnh nhân suy gan, thanh thải huyết tương trung bình của venlafaxin và ODV giảm khoảng 30 đến 33% và thời gian bán thải trung bình kéo dài gấp 2 lần hoặc hơn so với các bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

https://nhathuocngocanh.com/

Trong một nghiên cứu thứ hai, venlafaxin được dùng đường uống và đường tiêm tĩnh mạch trên đối tượng bệnh nhân bình thường (n=21) và trên bệnh nhân suy gan nhẹ Child-Pugh A (n=8) và bệnh nhân suy gan trung bình Child-Pugh B (n=11). Sinh khả dụng đường uống trên bệnh nhân suy gan cao gấp đôi so với sinh khả dụng của thuốc trên bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Trên bệnh nhân suy gan, thời gian bán thải đường uống của venlafaxin kéo dài hơn khoảng 2 lần và thanh thải đường uống giảm hơn nửa khi so sánh với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Trên bệnh nhân suy gan, thời gian bán thải đường uống của ODV kéo dài khoảng 40% trong khi thanh thải đường uống của ODV tương tự như như thanh thải của bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Sự biến thiên lớn giữa các cá thể đã được ghi nhận.

Bệnh nhân suy thận

Thời gian bán thải của venlafaxin và ODV tăng theo mức độ suy thận. Thời gian bán thải tăng lên khoảng 1,5 lần trên bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình và khoảng 2,5 lần và 3 lần trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối.

Các nghiên cứu về tuổi và giới

Phân tích dược động học quần thể trên 404 bệnh nhân được điều trị bằng venlafaxin giải phóng tức thời trong hai nghiên cứu dùng thuốc hai lần và ba lần trong ngày cho thấy nồng độ đáy trong huyết tương đã được hiệu chỉnh theo liều dùng không bị ảnh hưởng bởi tuổi hoặc giới tính.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư

Chuột nhắt được uống venlafaxin trong vòng 18 tháng ở mức liều lên đến 120 mg/kg/ngày, cao gấp 1,7 lần liều tối đa dùng cho người tính theo mg/m^2. Chuột cống trắng cũng được uống venlafaxin trong 24 tháng với mức liều 120 mg/kg/ngày. Trên chuột cống trắng uống liều 120 mg/kg, nồng độ trong huyết tương của venlafaxin tại thời điểm giết chuột gấp 6 lần (trên chuột cống cái) và bằng 1 lần (trên chuột cống đực) nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân dùng mức liều tối đa được khuyến cáo. Nồng độ trong huyết tương của ODV trên chuột cống thấp hơn trên bệnh nhân dùng mức liều tối đa được khuyến cáo. Tỷ lệ xuất hiện khối u không tăng lên ở chuột nhắt và chuột cống uống venlafaxin.

Đột biến gen

Venlafaxin và ODV không gây đột biến gen trên thử nghiệm đột biến đảo Ames trên vi khuẩn Salmonella hoặc tế bào buồng trứng của chuột lang Trung quốc hoặc tế bào HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyl tranferase) người. Venlafaxin cũng không gây đột biến gen hoặc đứt gãy nhiễm sắc thể trong thử nghiệm *in vitro* trên tế bào chuyển dạng của chuột nhắt trắng chủng BALB/c-3T3, trên sự hoán đổi chromatid chị em ở tế bào buồng trứng của chuột lang Trung quốc nuôi cấy, hay trên sự sai lệch nhiễm sắc thể *in vivo* của tế bào tủy xương chuột cống trắng. ODV không gây đứt gãy nhiễm sắc thể trong thử nghiệm đánh giá sai lệch nhiễm sắc thể *in vitro* trên tế bào buồng trứng của chuột lang Trung quốc hay *in vivo* trên mô hình đánh giá sai lệch nhiễm sắc thể ở tuỷ xương chuột cống.

https://nhathuocngocanh.com/

Suy giảm khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về sinh sản và khả năng sinh sản trên chuột cống cho thấy thuốc không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên cả chuột cống đực và cái ở liều uống gấp 8 lần liều dùng cao nhất được khuyến cáo trên người tính theo mg/kg thể trọng, hoặc liều gấp 2 lần tính theo mg/m^2.

Giảm khả năng sinh sản đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu trên cả chuột cống đực và cái phơi nhiễm với chất chuyển hóa chính có hoạt tính của venlafaxin (ODV). Mức độ phơi nhiễm ODV cao gấp khoảng 2 đến 3 lần venlafaxin dùng cho người ở mức liều 225 mg/ngày. Sự liên quan trên người của kết quả này chưa được biết rõ.

Di tật

Venlafaxin không gây dị tật trên thế hệ con của chuột cống và thỏ dùng mức liều cao gấp 11 lần (trên chuột) hoặc 12 lần (trên thỏ) so với liều dùng venlafaxin trên người là 375 mg/ngày tính theo mg/kg, hoặc 2,5 lần (trên chuột) và 4 lần (trên thỏ) so với liều dùng venlafaxin trên người là 375 mg/ngày tính theo mg/m^2.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục các tá dược

Cellulose vi tinh thể; Hypromellose 2208, 3cps; Hypromellose 2910, 6 cps; Ethyl Cellulose 50 cps; Talc.

6.2 Tính tương hợp: không áp dụng.

6.3 Hạn sử dụng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Các chú ý bảo quản đặc biệt

Bảo quản trong bao bì gốc. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Bảo quản venlafaxin trong bao bì đóng kín.

6.5 Tính chất và dung lượng bao bì đóng gói

Hộp 2 vỉ x 14 viên nang.
Hộp 1 vỉ x 14 viên nang.

6.6 Chú ý đặc biệt về xử lý và loại bỏ:

Trong công thức của viên nang giải phóng kéo dài venlafaxin có chứa spheroid giúp giải phóng thuốc chậm trong đường tiêu hóa. Phần không hòa tan của các spheroid này bị thải trừ và có thể tìm thấy trong phân.

Tiêu chuẩn:: Nhà sản xuất
Nhà sản xuất:
Sản xuất bởi: **Wyeth Medica Ireland,** Little Connell, Newbridge, Co Kildare, Ireland.

https://nhathuocngocanh.com/

Đóng gói và xuất xưởng bởi: **Wyeth Taiwan Corporation**, No.290-1, Chung Lun, Chung - Lun Village, Hsinfeng, Hsin Chu, Đài Loan.

LPD date: 08 Nov, 2014
Reference CDS date: 19 Sep, 2014

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

https://nhathuocngocanh.com/