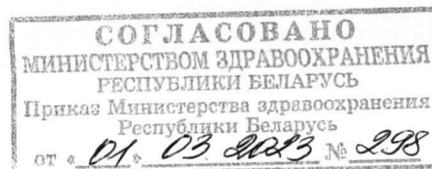


НД РБ

5184 - 2019



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕНЛАКСОР[®], 37,5 мг, таблетки.

ВЕНЛАКСОР[®], 75 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венлафаксин.

ВЕНЛАКСОР[®], 37,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 37,5 мг венлафаксина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, безводная – 30 мг (см. раздел 4.4.).

ВЕНЛАКСОР[®], 75 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 75 мг венлафаксина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, безводная – 60 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Светло-розовые плоскоцилиндрические таблетки с темно розовыми вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение больших депрессивных эпизодов.

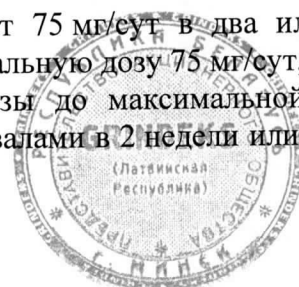
Для предотвращения рецидива больших депрессивных эпизодов.

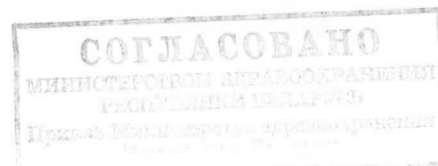
4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Большие депрессивные эпизоды

Рекомендуемая начальная доза венлафаксина составляет 75 мг/сут. в два или три приема вместе с пищей. Пациенты, не отвечающие на начальную дозу 75 мг/сут, могут получить терапевтический эффект при увеличении дозы до максимальной дозы 375 мг/сут. Увеличение дозы может происходить с интервалами в 2 недели или более.





При клинической необходимости, в связи с тяжестью симптомов, увеличение дозы может происходить в более короткие промежутки времени, но не менее чем через 4 дня.

В связи с риском возникновения побочных эффектов, зависящих от дозы, повышение дозы должно проводиться только после клинической оценки (см. раздел 4.4.). Следует поддерживать наименьшую эффективную дозу.

Пациенты должны проходить лечение достаточный период времени, обычно несколько месяцев или дольше. Лечение должно регулярно пересматриваться для каждого пациента. Длительное лечение также может быть целесообразным для профилактики рецидивов больших депрессивных эпизодов (БДЭ). В большинстве случаев, рекомендуемая доза для профилактики БЭД аналогична той, которую принимают в ходе текущего эпизода.

Прием антидепрессантов должен продолжаться в течение не менее шести месяцев после наступления ремиссии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Необходимость проведения коррекции дозы венлафаксина только на основании возраста пациента отсутствует. Однако, при лечении пациентов пожилого возраста следует проявлять осторожность (например, в связи с возможностью нарушения функции почек, вероятностью изменения чувствительности нейромедиатора и сродства вследствие старения). Всегда должны применяться наименьшие эффективные дозы, и при необходимости увеличения дозы пациенты должны тщательно контролироваться.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует рассмотреть возможность снижения дозы в целом на 50% у пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени. Однако, в связи с меж-индивидуальной вариабельностью клиренса, может потребоваться индивидуальный подбор доз.

Имеются ограниченные данные у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. Необходима осторожность, а также следует рассмотреть уменьшение дозы более чем на 50%. Потенциальную пользу следует сопоставлять с риском при лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Хотя у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин коррекция дозы не требуется, применять венлафаксин следует с осторожностью. Для пациентов, которым необходим гемодиализ, а также для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин) следует снизить дозу на 50%. В связи с меж-индивидуальной вариабельностью клиренса может потребоваться индивидуальный подбор доз.

Синдром отмены при прекращении применения венлафаксина

Следует избегать резкого прекращения применения. Для уменьшения риска возникновения реакций отмены при прекращении лечения венлафаксином, дозу необходимо уменьшать постепенно в течение, по крайней мере, 1-2 недель (см. разделы 4.4. и 4.8.). Если симптомы непереносимости развились после снижения дозы



или после прекращения лечения, можно рассмотреть возможность возобновления приема в ранее назначенной дозе. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более постепенно.

Дети

Венлафаксин не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Контролируемые клинические исследования у детей и подростков с большим депрессивным расстройством не выявили эффективность и не поддерживают применение венлафаксина у этой категории пациентов (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Эффективность и безопасность венлафаксина для других показаний у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Рекомендуется принимать таблетки венлафаксина во время еды приблизительно в одно и то же время каждый день.

Пациенты, принимающие таблетки венлафаксина с немедленным высвобождением венлафаксина, могут быть переведены на капсулы венлафаксина с пролонгированным высвобождением в ближайшей эквивалентной суточной дозе. Например, таблетки с немедленным высвобождением венлафаксина 37,5 мг 2 раза/сут можно заменить на капсулы с пролонгированным высвобождением венлафаксина 75 мг 1 раз/сут. Может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к венлафаксину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) в связи с риском развития серотонинового синдрома, сопровождающегося такими симптомами, как психомоторное возбуждение (ажитация), тремор и гипертермия. Как минимум за 14 дней до начала терапии венлафаксином необходимо прекратить прием необратимого ингибитора МАО. И наоборот, как минимум за 7 дней до начала терапии венлафаксином необходимо прекратить прием МАО (см. разделы 4.4. и 4.5.).

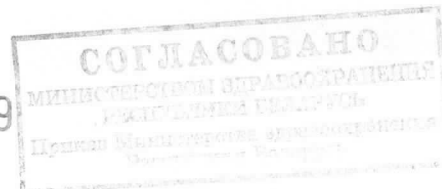
4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, членовредительства и суицида (явления, связанные с суицидом). Такой риск существует, пока не наступает значительная ремиссия. Так как улучшение может не наступить в течение нескольких первых недель или даже более длительное время после начала лечения, пациентов необходимо тщательно наблюдать вплоть до улучшения состояния. Общий клинический опыт показывает, что на этапе раннего выздоровления риск суицидальных попыток может повыситься.

Другие психические расстройства, для лечения которых назначается венлафаксин, также могут сопровождаться повышением риска явлений, связанных с суицидом. К тому же, эти нарушения могут сопровождаться большим депрессивным





расстройством, поэтому при лечении пациентов с другими психическими нарушениями необходимо соблюдать такую же осторожность, как и при лечении депрессии.

У пациентов с суицидальными явлениями в анамнезе, а также у лиц, у которых в анамнезе до начала терапии в значительной степени отмечались суицидальные мысли, обладают высоким риском суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому этих пациентов во время лечения необходимо наблюдать более тщательно. Мета-анализ плацебо контролируемых клинических исследований выявил повышенный риск суицидального поведения у пациентов моложе 25 лет на фоне приема антидепрессантов по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Во время приема препарата, особенно в начале терапии и после коррекции дозы, пациентам (особенно пациентам группы высокого риска) необходимо тщательное наблюдение. Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, необходимо предупреждать о необходимости отслеживания клинического ухудшения, суицидального поведения и суицидальных мыслей, а также необычных изменений поведения, и о необходимости немедленно проконсультироваться с врачом в случае возникновения названных симптомов.

Дети

Венлафаксин нельзя применять при лечении детей и подростков в возрасте до 18 лет. Признаки поведения, которые свидетельствуют о суицидальных тенденциях (попытки суицида и суицидальные мысли), а также о враждебности (главным образом агрессивность, оппозиционное поведение, гнев) чаще наблюдались в клинических исследованиях у детей и подростков, получавших терапию антидепрессантов, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Если, учитывая клиническую необходимость, тем не менее, принимается решение начинать лечение, необходимо тщательно следить за проявлением суицидальных симптомов у пациента. Кроме того, долгосрочные данные о безопасности у детей и подростков, касающиеся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития отсутствуют.

Серотониновый синдром

При лечении венлафоксином, так же, как и другими серотонинергическими препаратами, может возникнуть серотониновый синдром, потенциально опасное для жизни состояние, особенно при одновременном применении с другими препаратами, такими как ингибиторы МАО, которые могут действовать на системы серотонинергической нейротрансмиссии (см. разделы 4.3. и 4.5.).

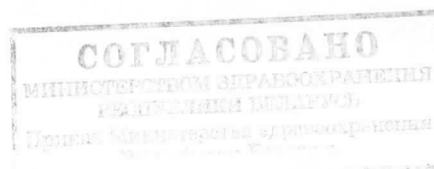
Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического статуса (например, психомоторное возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативную нестабильность (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нейромuscularные изменения (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея).

Закрытоугольная глаукома

При применении венлафаксина может возникнуть мидриаз. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с повышенным внутриглазным давлением или пациентами с закрытоугольной глаукомой (узкоугольной глаукомой).

Артериальное давление





При приеме венлафаксина часто сообщается о дозо-зависимом повышении артериального давления. В постмаркетинговый период в некоторых случаях сообщалось о серьезном повышении артериального давления, требующем немедленного лечения. Все пациенты перед началом лечения должны быть тщательно обследованы на наличие высокого артериального давления, а также необходим контроль ранее имеющейся гипертензии. После начала лечения или увеличения доз артериальное давление должно периодически проверяться. С осторожностью следует лечить пациентов, у которых упомянутые факторы могут сопровождаться увеличением кровяного давления, например пациентов с нарушением функции сердца.

Сердечный ритм

Возможно учащение сердечного ритма, особенно при применении больших доз. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов, у которых основное заболевание может сопровождаться увеличением частоты сердечных сокращений.

Болезнь сердца и риск аритмии

Венлафаксин не был изучен у пациентов с недавним инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией в анамнезе. Поэтому он должен применяться у этих пациентов с осторожностью.

В постмаркетинговый период при применении венлафаксина сообщалось о фатальных аритмиях сердца, особенно при передозировке. Баланс риска и пользы должен учитываться перед назначением венлафаксина пациентам с высоким риском тяжелой аритмии сердца.

Судороги

При терапии венлафаксином могут развиваться судороги. Терапию венлафаксином, как и всеми антидепрессантами, необходимо начинать с осторожностью пациентам с судорогами в анамнезе; такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Следует прекратить лечение пациентов, у которых развиваются судороги.

Гипонатриемия

В результате применения венлафаксина возможно развитие гипонатриемии и/или синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Об этом наиболее часто сообщалось у пациентов с гиповолемией и у обезвоженных пациентов. Высокому риску этого эффекта могут быть подвержены пожилые пациенты, пациенты, применяющих диуретики и пациенты с гиповолемией.

Аномальные кровотечения

Лекарственные препараты, которые ингибируют захват серотонина, могут ослабить функции тромбоцитов. У пациентов, применяющих венлафаксин, может быть повышен риск кожных кровотечений и кровотечений слизистых оболочек, включая желудочно-кишечные кровотечения. Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин должен применяться с осторожностью у пациентов, предрасположенных к кровотечениям, в том числе пациентов, применяющих антикоагулянты и ингибиторы тромбоцитов.

Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС, СИОЗСН может повысить риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6., 4.8.).



В плацебо контролируемом 3-месячном исследовании было отмечено увеличение холестерина сыворотки у 5,3 % пациентов, применяющих венлафаксин, по сравнению с 0 % пациентов, применяющими плацебо. При длительном приеме препарата целесообразно проводить контроль содержания сывороточного холестерина.

Безопасность и эффективность одновременного применения венлафаксина с препаратами, снижающими вес, включая фентермин, не установлена. Одновременное применение венлафаксина и препаратов, снижающих вес, не рекомендуется. Венлафаксин не предназначен для снижения веса, в т.ч. в комбинации с другими препаратами.

Мания/гипомания могут наблюдаться у небольшого количества пациентов с расстройствами настроения, которые принимали антидепрессанты, включая венлафаксин. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен приниматься с осторожностью у пациентов с биполярным расстройством в анамнезе или семейном анамнезе.

Агрессия может наблюдаться у небольшого количества пациентов, применяющих антидепрессанты, включая венлафаксин. Данные симптомы наблюдались в начале терапии, при изменении дозы и прекращении терапии.

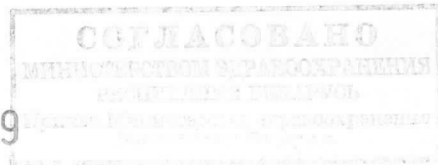
Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен применяться с осторожностью у пациентов с агрессией в анамнезе.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), к которым относится венлафаксин, могут быть причиной сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8.). Были сообщения о длительных сексуальных дисфункциях, несмотря на прекращение приема СИОЗС/СИОЗСН.

В случае прекращения лечения часто возникает синдром отмены препарата, особенно если применение прекращают внезапно (см. раздел 4.8.). В клинических исследованиях побочные эффекты, наблюдаемые после прекращения лечения, отмечаются примерно у 35 % пациентов, применявших венлафаксин, и у 17 % пациентов, применявших плацебо.

Риск развития синдрома отмены препарата зависит от множества факторов, включая длительность терапии, дозы и скорости ее снижения. Наиболее частыми эффектами являются головокружение, нарушения чувствительности (в том числе парестезия), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сны), психомоторное возбуждение и тревога, тошнота и/или рвота, дрожь и головная боль. Как правило, эти симптомы слабо или умеренно выраженные; однако у некоторых пациентов они могут проявиться и в тяжёлой форме. Симптомы обычно проявляются в первые дни после прекращения терапии, однако в отдельных случаях они могут появиться и у





пациентов, которые случайно пропустили очередной прием препарата. Обычно симптомы исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов они могут продолжаться более длительное время (в течение 2-3 месяцев и дольше). Поэтому применение венлафаксина необходимо прекращать постепенно в течение нескольких недель или даже месяцев в зависимости от нужд пациента (см. раздел 4.2.).

Акатизия/психомоторное беспокойство

Применение венлафаксина связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или тревожным беспокойством и необходимостью двигаться, сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять. Это чаще встречается в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы у таких пациентов может иметь нежелательные последствия.

Сухость во рту

О сухости во рту сообщалось у 10 % пациентов, применявших венлафаксин. Это может увеличить риск кариеса, поэтому пациенты должны обращать внимание на гигиену полости рта.

Непереносимость лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Необратимые неизбирательные ингибиторы МАО

Венлафаксин не следует применять в сочетании с необратимыми неизбирательными ингибиторами МАО. Как минимум за 14 дней до начала терапии венлафаксином необходимо прекратить прием ингибитора МАО. И наоборот, как минимум за 7 дней до начала терапии необратимыми неизбирательными ингибитором МАО необходимо прекратить прием венлафаксина (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Обратимый избирательный ингибитор МАО-А (мокlobемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома комбинация венлафаксина и обратимых избирательных ингибиторов МАО, таких как мокlobемид, не рекомендуется. Перерыв между началом лечения венлафаксином и предшествующим лечением обратимым ингибитором МАО может быть более кратким – меньше 14 дней. Рекомендуется прекратить прием венлафаксина не менее чем за 7 дней до начала лечения обратимыми ингибиторами МАО (см. раздел 4.4.).

Обратимый неизбирательный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неизбирательным ингибитором МАО; его не следует применять пациентам, принимающим венлафаксин (см. раздел 4.4.).

У пациентов, которые недавно прекратили прием ингибитора МАО и начали прием венлафаксина или недавно прекратили терапию венлафаксином до начала приема





ингибитора МАО, наблюдались тяжелые побочные реакции. Эти реакции включают тремор, миологические судороги, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение лица, головокружение и гиперемию с признаками, напоминающими злокачественный нейролептический синдром, судорожные припадки и смерть.

Серотониновый синдром

Лечение венлафаксином, подобно лечению другими серотонинергическими препаратами, может вызвать серотониновый синдром, особенно при одновременном применении с другими препаратами, действующими на серотонинергическую нейротрансмиссионную систему (в том числе с триптаном, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), литием, сибутрамином, трамадолом или зверобоем (*Hypericum perforatum*), с препаратами, понижающими метаболизм серотонина (в том числе с ингибиторами МАО), или с прекурсорами серотонина (например, с добавками, содержащими триптофан).

Пациентов необходимо внимательно наблюдать, особенно в начале лечения и при повышении дозы, если одновременно с венлафаксином принимается СИОЗС, СИОЗСН или агонист серотониновых рецепторов (триптан). Не рекомендуется одновременное применение венлафаксина и прекурсоров серотонина (например, с добавками, содержащими триптофан). (см. раздел 4.4.).

Препараты, влияющие на ЦНС

Одновременное применение венлафаксина и препаратов, влияющих на ЦНС, системно не исследовалось. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при применении венлафаксина в комбинации с другими препаратами, влияющими на ЦНС.

Этанол

Венлафаксин не усиливает вызванные этанолом нарушения умственных и двигательных функций. Однако, как и при применении всех других препаратов, влияющих на ЦНС, пациентам рекомендуется избегать употребления алкогольных напитков во время терапии венлафаксином.

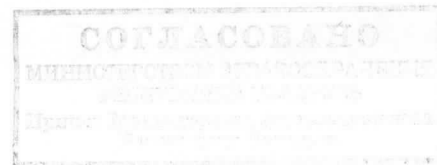
Влияние других лекарственных препаратов на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Фармакокинетическое исследование с участием CYP2D6 быстрых (БМ) и медленных (ММ) метаболитов показало увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) венлафаксина (70% и 21% у CYP2D6 ММ и БМ пациентов, соответственно) и О-десметилвенлафаксина (33% и 23% у CYP2D6 ММ и БМ пациентов, соответственно) после приема кетоконазола. Совместное применение ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, интраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина могут повысить уровни венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные препараты





Литий

Возможно развитие серотонинового синдрома при совместном применении венлафаксина и лития (см. «Серотониновый синдром»).

Диазепам

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита, десметилдiazепама. Диазепам не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. О фармакокинетическом и/или фармакодинамическом взаимодействии с другими бензодиазепинами неизвестно.

Имипрамин

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. При приеме венлафаксина в дозе 75–150 мг/сут наблюдалось дозозависимое повышение AUC 2-ОН-десипрамина с 2.5 до 4.5 раз. Имипрамин не влияет на фармакокинетику венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина и имипрамина.

Галоперидол

В фармакокинетических исследованиях с галоперидолом выявлено, что при применении галоперидола внутрь его клиренс снижается на 42%, AUC повышается на 70%, C_{max} увеличивается на 88%, а полупериод выведения не меняется. Это необходимо учитывать при одновременном применении венлафаксина и галоперидола. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Рisperидон

Венлафаксин повышает AUC рisperидона на 50% и не в значительной степени нарушает фармакокинетический профиль основного активного компонента (рisperидон плюс 9-гидроксирisperидон). Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

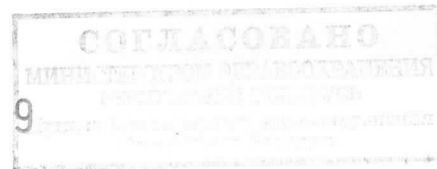
Метопролол

В результате совместного применения венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в исследовании фармакокинетического взаимодействия обоих лекарственных средств концентрация метопролола в плазме крови повысилась примерно на 30-40% без изменения концентрации в плазме его активного метаболита α - гидроксиметопролола. Клиническая значимость данного результата для пациентов, страдающих гипертензией, неизвестна. Метопролол не влияет на фармакокинетический профиль венлафаксина или его активного метаболита О-десметилвенлафаксина. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина и метопролола.

Индинавир

Фармакокинетические исследования индинавира указали на уменьшение AUC индинавира на 28% и снижение C_{max} индинавира на 36%. Индинавир фармакокинетически не действует на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.





4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Количество данных о применении венлафаксина беременными недостаточно.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.). Потенциальный риск для людей неизвестен. Венлафаксин должен применяться беременными женщинами только, если предполагаемый эффект превышает возможный риск.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. разделы 4.4., 4.8.).

Как и у других ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС/СИОЗСН), у новорожденного возможен синдром отмены, если венлафаксин применялся до самых родов или незадолго до родов. У некоторых новорожденных, которые подверглись действию венлафаксина в конце третьего триместра, возникали осложнения, требующие трубку вскармливания, респираторной поддержки или длительной госпитализации. Такие осложнения могут возникнуть сразу после родов.

При применении матерью СИОЗС/СИОЗСН в конце беременности у новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: раздражительность, тремор, гипотония, постоянный плач и нарушения сосания и сна. Эти симптомы могут быть обусловлены либо серотонинергическими эффектами, либо симптомами воздействия. В большинстве случаев эти симптомы наблюдаются в течение первых 24 часов после рождения.

Лактация

Венлафаксин и его активный метаболит, О-дезметилвенлафаксин, попадают в грудное молоко. Риск для ребенка при грудном кормлении не может быть исключен. Поэтому должно быть принято решение о продолжении/прекращении кормления грудью или о продолжении/прекращении лечения венлафаксином, принимая во внимание пользу кормления грудью для ребенка и пользу терапии венлафаксином для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

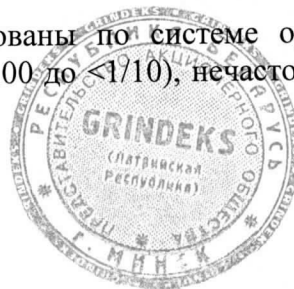
Любой психоактивный лекарственный препарат может ухудшить суждение, мышление и двигательные навыки. Поэтому следует предупредить пациента, принимающего венлафаксин, о потенциально сниженной способности управлять транспортными средствами или работать с опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее частыми ($>1/10$) нежелательными реакциями, выявленными в клинических исследованиях, были тошнота, сухость во рту, головная боль и повышенное потоотделение (включая повышенное потоотделение ночью).

Табличное резюме нежелательных реакций

Далее упомянутые побочные эффекты классифицированы по системе органов и частоте встречаемости: очень часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$



до $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			экхимозы, желудочно-кишечное кровотечение		кровотечение слизистой оболочки, длительное время кровотечения, тромбоцитопения, дискразия крови, (в том числе агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения и панцитопения)
Нарушения метаболизма и питания		повышения уровня холестерина в крови, снижение веса	увеличение веса		отклонения в функциональных тестах печени, гипонатриемия, гепатит, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ), повышение уровня пролактина
Психические нарушения		аномальные сны, снижение либидо, бессонница, нервозность, спутанность сознания, деперсонализация	апатия, галлюцинации, ажитация,	маниакальная реакция	делирий, суицидальные мысли и поведение**
Нарушения	сухость	головокружение	миоклонус,	акагизия/	злокачествен-







желудочно-кишечного тракта		запор, рвота			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	повышенное потоотделение (включая повышенное потоотделение ночью) (12,2%)		сыпь, аллопеция		мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, зуд, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		нарушение мочеиспускания (в основном трудности начать процесс мочеиспускания), поллакиурия	задержка мочеиспускания		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		аномальная эякуляция/оргазм (у мужчин), аноргазмия, эректильная дисфункция (импотенция), менструальные расстройства связанные с усилением кровотечения или увеличением нерегулярного кровотечения	аномальный оргазм (у женщин)		послеродовое кровотечение** *



		(напр., меноррагия, метроррагия)			
Общие нарушения и реакции в месте введения		астения (усталость), озноб	реакции фоточувстви- тельности		анафилакти- ческие реакции

*В объединенных клинических исследованиях частота возникновения головной боли составила 30,3% при применении венлафаксина по сравнению с 31,3% при применении плацебо.

**Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения во время терапии венлафаксином или вскоре после прекращения лечения (см. раздел 4.4.).

***Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4., 4.6.).

Синдром отмены

Прекращение приема венлафаксина (особенно резкое) часто ведет к синдрому отмены. Наиболее частые симптомы синдрома отмены: головокружение, нарушение чувственного восприятия (в том числе парестезия), нарушение сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), психомоторное возбуждение (ажитация) или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, гриппоподобный синдром. В основном эти явления слабо выражены и проходят сами собой, тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. Поэтому, если лечение венлафаксином больше не требуется, прекращение применения с уменьшением дозы следует проводить постепенно (см. разделы 4.2., 4.4.).

Дети

В целом, профиль побочных реакций венлафаксина (в плацебо-контролируемых клинических исследованиях) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был аналогичен таковому у взрослых. Как и у взрослых, наблюдалось снижение аппетита, уменьшение веса и повышение уровня холестерина в сыворотке крови (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях с детьми как побочное действие наблюдались суицидальные мысли. Также было отмечено повышение враждебности и, особенно при больших депрессивных расстройствах, увеличение случаев членовредительства. У детей особенно встречались следующие побочные реакции: боль в животе, боли в животе, психомоторное возбуждение, диспепсия, экхимозы, кровотечение из носа и миалгия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь





220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

В пострегистрационном периоде сообщалось о передозировке венлафаксина преимущественно в сочетании с алкоголем и/или другими лекарственными препаратами. Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: тахикардия, нарушения сознания (от сонливости до комы), мидриаз, судороги и рвота. Другие наблюдаемые реакции включают в себя изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (например, увеличение интервала QT, блокада пучка Гиса, удлинение комплекса QRS), вентрикулярная тахикардия, брадикардия, гипотензия, нарушения равновесия и смерть.

Опубликованные ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что передозировка венлафаксина может быть связана с повышенным риском летального исхода по сравнению с наблюдаемым при применении антидепрессантов СИОЗС, но ниже, чем у трициклических антидепрессантов. Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов, получавших венлафаксин, факторов риска суицида больше, чем у пациентов, принимающих СИОЗС. Неясно, в какой степени обнаружение повышенного риска летальных исходов может быть связано с токсичностью венлафаксина при передозировке, в отличие от индивидуальных характеристик пациентов, получавших венлафаксин. Чтобы предотвратить риск передозировки, венлафаксин следует прописывать в небольших количествах, в соответствии с надлежащей практикой лечения пациентов.

Лечение

Рекомендуются общие поддерживающие и симптоматические меры; необходимо контролировать сердечный ритм и другие жизненно важные функции. При наличии риска аспирации вызывать рвоту не рекомендуется. Если отравление установлено быстро, а также пациентам с выраженными симптомами можно провести промывание желудка. Введение активированного угля также может ограничивать всасывание активного вещества. Маловероятно, что форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание принесут пользу. Специфический антидот венлафаксина неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики. Антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX16

Механизм действия



В настоящий момент действие венлафаксина у людей связывают с потенцированием нейромедиаторной активности в центральной нервной системе. Доклинические исследования показывают, что венлафаксин и его активный метаболит, ортодезметилвенлафаксин (ОДВ), являются ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Венлафаксин также слабо ингибирует захват дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит снижают β -адренергическую ответную реакцию как при однократном (однократном), так и при длительном введении. Венлафаксин и ОДВ имеют очень схожее действие с точки зрения обратного захвата нейромедиаторов и рецепторного связывания.

В исследованиях *in vitro* выяснено, что венлафаксину фактически не присуще сродство к мускариновым рецепторам, холинорецепторам, H_1 -гистаминорецепторам и альфа-1-адренорецепторам в головном мозге крыс. Фармакологическая активность в отношении этих рецепторов может быть связана с различными побочными эффектами, наблюдаемыми при применении других антидепрессантов, такими как антихолинэргические, седативные и сердечно-сосудистые побочные эффекты.

Венлафаксин не обладает активностью, ингибирующей моноаминоксидазу (МАО).

Исследования *in vitro* показали, что венлафаксин практически не имеет сродства к рецепторам, чувствительным к опиатам или бензодиазепинам.

Клиническая эффективность и безопасность

Большие эпизоды депрессии

Эффективность венлафаксина с немедленным высвобождением при лечении больших эпизодов депрессии была продемонстрирована в 5 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, краткосрочных исследованиях, продолжительностью 4-6 недель, в дозах вплоть до 375 мг/сут. Эффективность венлафаксина с пролонгированным высвобождением при лечении больших эпизодов депрессии была продемонстрирована в 2 плацебо-контролируемых, краткосрочных исследованиях продолжительностью 8-12 недель, в диапазоне доз 75-225 мг/сут.

В одном долгосрочном исследовании взрослые амбулаторные пациенты, у которых наблюдалась ответная реакция в ходе 8-недельного открытого исследования венлафаксина пролонгированного высвобождения (75, 150 или 225 мг), были рандомизированы для продолжения приема той же дозы венлафаксина пролонгированного высвобождения или плацебо, в периоде до 26 недель, для выявления рецидива.

Во втором долгосрочном исследовании эффективность венлафаксина для профилактики повторных появлений эпизодов депрессии была установлена в 12-месячном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с рецидивами больших эпизодов депрессии, у которых наблюдался терапевтический эффект при лечении венлафаксином (100-200 мг/сут, по схеме 2 раза/сут) при последнем эпизоде депрессии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Венлафаксин быстро метаболизируется, главным образом до активного метаболита, О-десметилвенлафаксина (ОДВ). Среднее значение $\pm$ SD полураспада в плазме венлафаксина и ОДВ составил 5 ± 2 и 11 ± 2 ч соответственно. Стабильные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней перорального лечения многократным приемом. Венлафаксин и ОДВ демонстрируют линейную кинетику в диапазоне доз от 75 мг до 450 мг/сут.





Абсорбция

Не менее 92 % абсорбируется в желудочно-кишечном тракте при приеме однократной дозы венлафаксина быстрого высвобождения. Абсолютная биодоступность составляет 40 % – 45 %, что связано с пресистемным метаболизмом. Максимальная концентрация венлафаксина и ОДВ в плазме крови после перорального применения наблюдается через 2 и 3 часа соответственно. После приема венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением пиковые концентрации венлафаксина и ОДВ в плазме крови достигаются через 5,5 и 9 часов, соответственно. Когда равные суточные дозы венлафаксина вводятся в виде таблеток с немедленным высвобождением или капсул с пролонгированным высвобождением, капсулы с пролонгированным высвобождением обеспечивают более медленное всасывание, но такую же степень всасывания по сравнению с таблетками с немедленным высвобождением. Пища не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

В терапевтических дозах венлафаксин и ОДВ имеют минимальное связывание с белками плазмы крови человека (27 % и 30 % соответственно). Объем распределения венлафаксина в равновесном состоянии составляет $4,4 \pm 1,6$ л/кг после внутривенного введения.

Биотрансформация

Препарат подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму. Исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что под влиянием фермента CYP 2D6 он превращается главным образом в активный метаболит ОДВ. Исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что под влиянием фермента CYP 3A4 он метаболизируется в менее активный метаболит, N-десметил-венлафаксин. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что венлафаксин является слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Элиминация

Венлафаксин и его метаболиты выводятся в основном через почки. Приблизительно 87% венлафаксина выделяется с мочой в течение 48 ч в виде неизмененного венлафаксина (5%), в форме свободного ОДВ (29 %), конъюгированного ОДВ (26 %), или других неактивных метаболитов (27 %). Средняя величина клиренса венлафаксина и ОДВ в равновесном состоянии в плазме составляет $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг соответственно.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Фармакокинетика венлафаксина и ОДВ существенно не зависит от возраста и пола.

CYP2D6 быстрый/медленный метаболизаторы

Концентрация венлафаксина в плазме выше у CYP2D6 медленных метаболизаторов, чем у быстрых метаболизаторов. Поскольку суммарная экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ сходна у медленных и быстрых метаболизаторов, нет необходимости в разных режимах дозирования венлафаксина для этих двух групп.



Печеночная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкой (Чайлд-Пью А) и умеренной (Чайлд-Пью Б) печеночной недостаточностью период полувыведения венлафаксина и ОДВ увеличивался. Пероральный клиренс венлафаксина и ОДВ понижался. Была отмечена большая степень вариабельности между пациентами. Существуют ограниченные данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2.).

Почечная недостаточность

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения венлафаксина увеличивается примерно на 180 %, а клиренс снижается примерно на 57 %; период полувыведения ОДВ увеличивается примерно на 142 %, а клиренс снижается на 56 %. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и нуждающимся в гемодиализе необходима коррекция дозы (см. раздел 4.2.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования венлафаксина на крысах и мышах не выявили признаков канцерогенного потенциала. Венлафаксин не был мутагенным в широком диапазоне тестов *in vitro* и *in vivo*.

Исследования на животных относительно репродуктивной токсичности обнаружили у крыс снижение веса детенышей, увеличение количества мертворожденных детенышей и увеличение смертности детенышей в течение первых 5 дней лактации. Причина этих смертей неизвестна. Данные эффекты наблюдались при дозе 30 мг/кг/день, что в 4 раза превышает суточную дозу венлафаксина для человека, составляющую 375 мг (при расчете мг/кг). Доза без эффекта для этих результатов была в 1,3 раза больше, чем человеческая доза. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Снижение фертильности наблюдалось в исследовании, в котором и самцы, и самки крыс подвергались воздействию ОДВ. Это воздействие было примерно в 1-2 раза больше, чем у людей при дозе венлафаксина 375 мг/сут. Значимость этого открытия для человека неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат, безводный
Лактоза, безводная
Натрия крахмала гликолят, тип А
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный, безводный
Железа оксид красный (Е 172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.



НД РБ

5184 - 2019

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.



6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
По 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

Условия отпуска - по рецепту.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия
Телефон: +371 67083205
Факс: +371 67083505
Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Представительство АО «Гриндекс» в Республике Беларусь
220030, г. Минск, ул. Энгельса, д. 34А, офис 728
Телефон/факс: +375 173 902 016
Электронная почта: office@grindeks.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА



НД РБ

5184 - 2019

Общая характеристика лекарственного препарата Венлаксор доступна на информационном портале УП «ЦЭИЗ» в информационно-коммуникационной сети Интернет: *Реестры УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении* (<http://www.rceth.by>)

