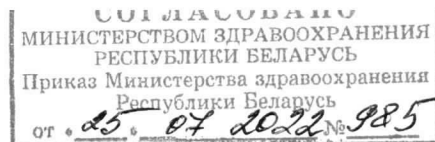


5202 - 2020



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велаксин® таблетки 37,5 мг

Велаксин® таблетки 75 мг

Международное непатентованное название (МНН): Венлафаксин (Venlafaxine).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венлафаксин.

Каждая таблетка 37,5 мг содержит 37,5 мг венлафаксина (в форме 42,42 мг венлафаксина гидрохлорида).

Каждая таблетка 75 мг содержит 75 мг венлафаксина (в форме 84,84 мг венлафаксина гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка 37,5 мг, 75 мг содержит 84,93 мг, 169,86 мг лактозы моногидрата соответственно.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки для приема внутрь.

Внешний вид: белые или почти белые, плоские круглые с фаской таблетки, гладкие на одной стороне и с гравировкой стилизованной буквы Е и номера 741 у таблетки 37,5 мг, номера 743 у таблетки 75 мг на другой стороне, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Лечение больших депрессивных эпизодов.
- Профилактика рецидива больших депрессивных эпизодов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Большие депрессивные эпизоды

Рекомендованная начальная доза венлафаксина таблеток с быстрым высвобождением – 75 мг/сутки, разделенные на два или три приема. Таблетки следует принимать с пищей. Если начальная доза 75 мг/сутки не оказывает терапевтического действия, для получения пользы от препарата дозу можно увеличить до максимальной – 375 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более. При тяжелых симптомах, если это клинически необходимо, допускается увеличение дозы с меньшими интервалами, однако такие интервалы должны быть не менее 4 дней.

В связи с тем, что с помощью таблеток Велаксин® нельзя разделить суточную дозу 75 мг на три приема, необходимо применять другой препарат, содержащий 25 мг венлафаксина.

В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать дозу следует только после клинической оценки (см. раздел 4.4). Лечение следует проводить, используя минимальную эффективную дозу.

Лечение пациентов должно продолжаться достаточное время, как правило, несколько месяцев или дольше. Необходимо регулярно проводить оценку эффективности лечения индивидуально в каждом случае.

Долгосрочное лечение также возможно для профилактики рецидива больших депрессивных эпизодов (БЭД). В большинстве случаев для профилактики рецидива БЭД рекомендованная доза – такая же, как и при лечении текущего эпизода.

Прием антидепрессантов следует продолжать в течение не менее 6 месяцев после наступления ремиссии.

Пожилые пациенты

Сам по себе возраст не является причиной для коррекции дозы венлафаксина.

Однако при лечении пожилых пациентов требуется соблюдать осторожность (например, в связи с возможной почечной недостаточностью, возможностью изменения чувствительности нейромедиаторов и аффинности, проявляющейся с возрастом). Таким пациентам следует всегда назначать наименьшие эффективные дозы, а при необходимости повышения дозы пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Дети

Венлафаксин не рекомендуется для применения у детей и подростков.

Контролируемые клинические исследования у детей и подростков с большими депрессивными расстройствами не показали эффективности и не подтвердили целесообразность применения венлафаксина у этой группы пациентов (см. разделы 4.4 и 4.8). Эффективность и безопасность венлафаксина по другим показаниям у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Нарушение функции печени

При легкой и умеренной печеночной недостаточности обычно следует рассмотреть возможность снижения дозы на 50 %. Тем не менее, в связи с отличием клиренса у разных пациентов, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Данные о применении у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены. Рекомендуется соблюдать осторожность; можно рассмотреть возможность снижения дозы более чем на 50 %. При лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо оценить соотношение потенциальной пользы и риска.

Нарушение функции почек

Хотя для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин коррекция дозы не требуется, рекомендуется соблюдать осторожность. Для пациентов, нуждающихся в гемодиализе, и пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин.) следует снизить дозу на 50 %. В связи с внутригрупповой вариабельностью клиренса у этих пациентов, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Симптомы отмены, наблюдаемые при прекращении лечения венлафаксином

Следует избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения венлафаксином рекомендуется постепенное снижение дозы в течение, по крайней мере, 1-2 недель, чтобы снизить риск возникновения синдрома отмены (см. разделы 4.4 и 4.8). Однако длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента. Некоторым пациентам необходимо очень постепенное снижение дозы, в течение нескольких месяцев или более.

Если после снижения дозы или прекращения лечения возникают непереносимые симптомы, можно рассмотреть возможность возобновления приема в ранее назначенной дозе. Далее врач может продолжить снижение дозы, но уже более медленное.

Способ применения

Таблетки для приема внутрь.

Рекомендуется принимать Велаксин® таблетки с быстрым высвобождением ежедневно во время еды, примерно в одно и то же время.

Переход с таблеток на капсулы пролонгированного действия

Пациентов, получающих лечение таблетками венлафаксина с быстрым высвобождением, можно перевести на капсулы пролонгированного действия венлафаксина в подходящей эквивалентной суточной дозе. Например, таблетки с быстрым высвобождением венлафаксина 37,5 мг два раза в сутки, можно заменить капсулами пролонгированного действия венлафаксина 75 мг один раз в сутки. Может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, приведенных в разделе 6.1.
- Совместное применение с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) противопоказано ввиду риска развития серотонинового синдрома, сопровождающегося такими симптомами как психомоторное возбуждение, тремор и повышенная температура тела. Прием венлафаксина нельзя начинать раньше, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми препаратами ИМАО. Прием венлафаксина необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми препаратами ИМАО (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, самоповреждения и суицида (явлений, связанных с суицидом). Этот риск сохраняется до наступления значительной ремиссии. Поскольку улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель лечения или дольше, необходимо тщательное наблюдение пациентов до появления таких улучшений. Клинический опыт свидетельствует о возможном повышении риска суицида на ранних стадиях ремиссии.

Другие психиатрические состояния, при которых назначается венлафаксин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут быть коморбидными с большим депрессивным расстройством. Предосторожности, соблюдаемые при лечении пациентов с большими депрессивными расстройствами, следует соблюдать и при лечении пациентов с другими психиатрическими расстройствами.

Известно, что у пациентов с суицидальными явлениями в анамнезе, а также у лиц, у которых в значимой степени проявляются суицидальные мысли до начала лечения, имеется больший риск возникновения суицидальных мыслей и попыток суицида, поэтому во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением.

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психиатрическими расстройствами показал, что повышенный риск суицидального поведения у лиц, принимающих антидепрессанты в сравнении с принимающими плацебо, наблюдается у пациентов в возрасте до 25 лет.

Пациентам с высоким риском требуется тщательное наблюдение во время медикаментозного лечения, особенно в начале лечения и при изменении доз. Пациентов (а также лиц, осуществляющих уход за пациентами) следует предупреждать о необходимости наблюдения на предмет клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а

также необычных изменениях в поведении, и о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении данных симптомов.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Велаксин® таблетки с быстрым высвобождением не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Суицидальное поведение (попытка суицида и суицидальные мысли), а также враждебность (преимущественно агрессия, враждебное поведение и гнев) в клинических исследованиях наблюдались чаще среди детей и подростков, принимавших антидепрессанты, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Если по клинической необходимости принимается решение о проведении лечения, необходимо тщательное наблюдение пациента на появление суицидальных симптомов. Кроме того, отсутствуют данные по безопасности отдаленных эффектов в отношении роста, созревания, а также когнитивного и поведенческого развития у детей и подростков.

Серотониновый синдром

Как и при приеме других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином возможно возникновение серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому (ЗНС) – потенциально опасного для жизни состояния, в частности при совместном применении с другими серотонинергическими лекарственными средствами (включая триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), амфетамины, препараты лития, сибутрамин, препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), бупренорфин (или его комбинация с налоксоном), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), с препаратами, тормозящими метаболизм серотонина (ингибиторы МАО, например, метиленовый синий), с предшественниками серотонина (например, с добавками, содержащими триптофан), а также с другими антипсихотическими препаратами и антагонистами дофамина (см. разделы 4.3 и 4.5).

Серотониновый синдром может включать следующие симптомы: изменения психического статуса (например, психомоторное возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нейромышечные нарушения (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея). В самой тяжелой форме серотониновый синдром похож на ЗНС, с такими симптомами как гипертермия, ригидность мышц, нестабильность вегетативной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных функций и психического состояния пациента.

При клинической необходимости совместного применения венлафаксина с другими препаратами, влияющими на серотонинергическую или дофаминергическую систему нейротрансмиттеров, рекомендуется тщательно контролировать состояние пациента, особенно в начале лечения и при увеличении доз.

При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть возможность уменьшения дозы или отмены лечения, в зависимости от тяжести симптомов.

Совместное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, с добавками, содержащими триптофан) не рекомендуется.

Узкоугольная глаукома

В связи с приемом венлафаксина может возникнуть мидриаз. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов с повышенным внутриглазным давлением или пациентов с риском узкоугольной глаукомы (закрытоугольной глаукомы).

Артериальное давление

Часто сообщается о дозозависимом повышении артериального давления при приеме венлафаксина. В пострегистрационном периоде наблюдалось несколько случаев тяжелого повышения артериального давления, требующего немедленного лечения. До начала лечения все пациенты должны проходить тщательное обследование по поводу высокого артериального давления, также необходим контроль предшествующей гипертензии. Необходим периодический контроль артериального давления после начала лечения, а также после увеличения дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, у которых основное заболевание может сопровождаться повышением артериального давления, например, при нарушенной сердечной функции.

Сердечный ритм

Возможно учащение сердечного ритма, особенно при приеме высоких доз. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, у которых основное заболевание может сопровождаться увеличением частоты сердечного ритма.

Сердечные заболевания и риск аритмии

Нет достаточного опыта применения венлафаксина у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих нестабильным сердечным заболеванием. Поэтому у таких пациентов его следует применять с осторожностью.

В пострегистрационном периоде при приеме венлафаксина наблюдались случаи удлинения интервала QTc, желудочковой тахикардии по типу «пируэт», желудочковой тахикардии и сердечных аритмий с летальным исходом, особенно при передозировке или у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc или пируэтной желудочковой тахикардии (см. раздел 5.1). Необходимо оценить соотношение риска и пользы, прежде чем назначать венлафаксин пациентам с высоким риском серьезных сердечных аритмий (см. раздел 5.1).

Судороги

При лечении венлафаксином возможно появление судорог. Как и все антидепрессанты, венлафаксин следует с осторожностью назначать пациентам с судорогами в анамнезе; данные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Следует прекратить лечение у пациентов, у которых развились судорожные припадки.

Гипонатриемия

При приеме венлафаксина возможны случаи гипонатриемии и/или синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона. Это явление наиболее часто наблюдалось у пациентов с гиповолемией или обезвоживанием. Большому риску в отношении данного явления подвержены пожилые пациенты, пациенты, принимающие диуретики, и пациенты с повышенным риском развития гиповолемии.

Аномальное кровотечение

Лекарственные средства, ингибирующие обратный захват серотонина, могут приводить к снижению функции тромбоцитов. У пациентов, принимающих СИОЗС и ИОЗСН, включая венлафаксин, возможно повышение риска кровотечений от экхимозов, гематом, носового кровотечения и петехий до желудочно-кишечного и угрожающего жизни кровотечения. У пациентов, получающих венлафаксин, может повыситься риск кровотечений. Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин следует с осторожностью назначать пациентам, предрасположенным к кровотечениям, в том числе пациентам, принимающим антикоагулянты и ингибиторы тромбоцитов.

Риск послеродового кровотечения

Препараты СИОЗС и ИОЗНС могут увеличить риск послеродовых кровотечений (см. разделы 4.6 и 4.8).

Холестерин в сыворотке крови

В клинических плацебо-контролируемых исследованиях было отмечено клинически значимое повышение уровня холестерина сыворотки крови у 5,3 % пациентов, получающих венлафаксин, у 0,0 % пациентов, получающих плацебо на протяжении не менее 3 месяцев. При длительном приеме препарата целесообразно проводить контроль уровня холестерина сыворотки крови.

Совместное применение со средствами для снижения массы тела

Безопасность и эффективность сочетания венлафаксина со средствами, снижающими массу тела, в том числе фентермином, не установлены. Не рекомендуется совместно применять венлафаксин и средства для снижения массы тела. Венлафаксин не следует применять как средство для снижения массы тела и не рекомендуется сочетать его с другими препаратами.

Мания/гипомания

У небольшого числа пациентов с аффективными расстройствами, получавших антидепрессанты, в том числе и венлафаксин, могут наблюдаться мания/гипомания. Как и другие антидепрессанты, следует с осторожностью назначать венлафаксин пациентам с биполярным аффективным расстройством в анамнезе или семейном анамнезе.

Агрессия

У небольшого числа пациентов, на фоне лечения антидепрессантами, в том числе венлафаксином, может наблюдаться агрессия. Данные симптомы отмечались в начале лечения, при увеличении дозы и прекращении лечения.

Как и другие антидепрессанты, следует с осторожностью назначать венлафаксин пациентам с агрессией в анамнезе.

Прекращение лечения

Хорошо известно, что после отмены антидепрессантов могут возникнуть симптомы отмены, в некоторых случаях эффект может быть длительным и тяжелым. Суицид, суицидальные мысли, агрессия наблюдались у пациентов после изменения режима дозирования венлафаксина, включая и отмену препарата. Таким образом, при уменьшении дозы или отмене лечения пациентов следует тщательно наблюдать (см. раздел 4.4, подраздел «Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение и агрессия»).

При прекращении лечения (особенно резком) часто проявляются симптомы отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях неблагоприятные явления, наблюдавшиеся на фоне отмены лечения (постепенного снижения дозы и после него), имели место примерно у 31 % пациентов, получавших венлафаксин, и 17 % пациентов, получавших плацебо.

Риск симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе от длительности лечения и применяемых доз, а также скорости снижения дозы. Головокружение, нарушение чувственного восприятия (в том числе парестезия), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль, нарушение зрения и артериальная гипертензия – наиболее частые реакции. В основном эти симптомы слабо или умеренно выраженные, тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Как правило, они проявляются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но в очень редких случаях сообщалось о развитии подобных симптомов у пациентов, которые случайно пропустили дозу. Обычно такие симптомы проходят сами по себе, как правило, в течение 2 недель, однако у некоторых пациентов они могут сохраняться более длительное время (2-3 месяца или более). Поэтому при отмене лечения рекомендуется постепенно снижать дозу (в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от реакции пациента) (см. раздел 4.2).

У некоторых пациентов отмена препарата может занять несколько месяцев или более.

Нарушение сексуальной функции

Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (ИОЗСН) могут вызвать симптомы нарушения сексуальной функции (см. раздел 4.8). Поступали сообщения о длительном нарушении сексуальной функции, несмотря на отмену ИОЗСН.

Акатизия/психомоторное беспокойство:

Применение венлафаксина связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным и тревожащим пациента беспокойством с потребностью двигаться, часто в сочетании с неспособностью сидеть или стоять на месте. Это наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов с подобными симптомами повышение дозы может оказать неблагоприятное действие.

Сухость во рту

Сухость во рту отмечается у 10 % пациентов, принимавших венлафаксин. Это может повысить риск развития кариеса, пациентам необходимо сообщить о важности гигиены зубов.

Сахарный диабет

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или венлафаксина может изменить гликемический контроль. Может возникнуть необходимость изменения дозы инсулина и/или оральных антидиабетических препаратов.

Влияние на результаты лабораторных тестов на присутствие наркотических препаратов

У пациентов, получавших венлафаксин, наблюдались ложноположительные результаты иммуноанализа мочи на фенциклидин (РСР) и амфетамин. Это связано с недостаточной специфичностью иммунотестов. Ложноположительные результаты анализов возможны спустя несколько дней после отмены венлафаксина. С помощью подтверждающих тестов, таких как газовая хроматография или масс-спектрометрия можно дифференцировать венлафаксин от фенилциклидина и амфетамина.

Препарат Велаксин® таблетки содержит лактозу

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, полная недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны принимать этот препарат.

Содержание натрия

Все таблетки Велаксин® с различным содержанием действующего вещества содержат менее одного ммоль (23 мг) натрия, таким образом, таблетки практически не содержат натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые неизбирательные ИМАО

Противопоказано совместное применение венлафаксина и необратимых неизбирательных препаратов ИМАО. Прием венлафаксина нельзя начинать раньше, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми неизбирательными препаратами ИМАО. Прием венлафаксина необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми неизбирательными ИМАО (см. разделы 4.3 и 4.4).

Обратимый избирательный ингибитор МАО-А (моклубемид)

Ввиду риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется совместное применение венлафаксина и обратимых избирательных ИМАО, таких как моклубемид. Перерыв между началом лечения венлафаксином и предшествующим лечением обратимым ингибитором

МАО может быть более кратким – меньше 14 дней. Рекомендуются прекратить прием венлафаксина не менее чем за 7 дней до начала лечения обратимыми ИМАО (см. раздел 4.4).

Обратимый неизбирательный ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неизбирательным ИМАО, не следует назначать его пациентам, принимающим венлафаксин (см. раздел 4.4).

Сообщалось о тяжелых неблагоприятных реакциях у пациентов, недавно прекративших прием ИМАО и начавших принимать венлафаксин, или прекративших лечение венлафаксином незадолго до начала лечения ИМАО. Эти реакции включают тремор, миоклонию, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение лица, головокружение и повышенную температуру с признаками, напоминающими злокачественный нейролептический синдром, судорожные припадки и смерть.

Серотониновый синдром

Как и в случае других серотонинергических средств, при приеме венлафаксина может наблюдаться серотониновый синдром, особенно при совместном применении с другими средствами, которые оказывают действие на серотонинергическую нейромедиаторную систему (в том числе триптаны, ИОЗНС, СИОЗС, амфетамин, препараты лития, сибутрамин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]), бупренорфин (или его комбинация с налоксоном), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), с препаратами, нарушающими метаболизм серотонина (ингибиторы МАО, например, метиленовый синий), с предшественниками серотонина (например, с добавками, содержащими триптофан), а также с другими антипсихотическими препаратами и антагонистами дофамина (см. разделы 4.3 и 4.4).

Если по клиническим показаниям требуется совместное применение венлафаксина и других препаратов, которые могут повлиять на серотонинергическую или допаминергическую нейротрансмиттерную систему, рекомендуется тщательное наблюдение пациента, особенно в начале лечения и при увеличении дозы. Не рекомендуется совместное применение венлафаксина и предшественников серотонина (таких как добавки триптофана) (см. раздел 4.4).

Вещества, действующие на ЦНС

Отсутствует систематическая оценка риска совместного применения венлафаксина и веществ, действующих на ЦНС. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при приеме венлафаксина в комбинации с веществами, действующими на ЦНС.

Этанол

Доказано, что венлафаксин не усиливает вызванные этанолом нарушения умственных и двигательных функций. Тем не менее, как и при применении всех других субстанций, действующих на ЦНС, пациентам следует рекомендовать воздерживаться от приема алкоголя.

Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

При совместном применении венлафаксина с другими препаратами, вызывающими удлинение интервала QTс, повышается риск удлинения интервала QTс и развития желудочковых аритмий (например, типа «пируэт»). Поэтому следует избегать совместного применения таких препаратов (см. раздел 4.4).

К группам таких лекарственных средств относятся:

- антиаритмические препараты Ia и III класса (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин);
- некоторые макролиды (например, эритромицин);

- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые хинолоновые антибактериальные препараты (например, моксифлоксацин).

Приведенный выше перечень неполный, поэтому следует избегать совместного применения всех препаратов, о которых известно, что они вызывают значимое удлинение интервала QT.

Влияние других лекарственных средств на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Фармакокинетическое исследование с участием пациентов CYP2D6 быстрых (БМ) и медленных (ММ) метаболитаторов показало увеличение AUC венлафаксина (70 % и 21 % для CYP2D6 ММ и БМ соответственно) и О-десметилвенлафаксина (33 % и 23 % для CYP2D6 ММ и БМ соответственно) после приема кетоконазола. Совместное применение ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, итраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина могут повысить уровни венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность, если лечение пациента включает совместное применение ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные средства

Литий

Возможно развитие серотонинового синдрома при совместном применении венлафаксина и лития.

Диазепам

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

Имипрамин

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. При приеме венлафаксина в дозе 75-150 мг в сутки наблюдалось дозозависимое повышение AUC 2-ОН-десипрамина в 2,5-4,5 раза. Имипрамин не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина и имипрамина.

Галоперидол

Фармакокинетические исследования с галоперидолом показали снижение общего перорального клиренса на 42 %, повышение AUC на 70 %, повышение C_{max} на 88 %; изменение периода полувыведения галоперидола не наблюдалось. Это следует учитывать у пациентов, получающих галоперидол совместно с венлафаксином. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Рisperидон

Венлафаксин повышал AUC рisperидона на 50 %, но не изменял в значимой степени фармакокинетический профиль общей антипсихотической фракции (рисперидон 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 %, при этом концентрация в плазме его активного метаболита α -гидроксиметопролола осталась без

изменений. Клиническая значимость этого результата для пациентов, страдающих гипертензией, неизвестна. Метопролол не изменяет фармакокинетический профиль венлафаксина или его активного метаболита О-десметилвенлафаксина. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина и метопролола.

Индинавир

Фармакокинетическое исследование с индинавиром показало снижение AUC индинавира на 28 % и снижение C_{max} индинавира на 36 %. Индинавир не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Препараты, метаболизируемые с участием цитохромов P450

В исследованиях *in vivo* было показано, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором CYP2D6. *In vivo* венлафаксин не ингибировал CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин), CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (диазепам).

Оральные контрацептивные препараты

В пострегистрационном периоде сообщалось о нежелательных беременностях у пациенток, получавших венлафаксин и принимавших оральные контрацептивные препараты. Отсутствуют однозначные доказательства, что эти беременности наступили в результате лекарственного взаимодействия с венлафаксином. Исследования на лекарственное взаимодействие с гормональными контрацептивными препаратами не проводились.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность:

Отсутствуют адекватные данные о применении венлафаксина у беременных женщин.

Исследования у животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Назначение венлафаксина беременной женщине допускается только в случае, если ожидаемая польза больше возможного риска.

Как и в случае с другими ингибиторами обратного захвата серотонина (избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина), у новорожденных могут наблюдаться симптомы отмены, если венлафаксин принимался до самых родов или незадолго до этого. У некоторых новорожденных, подвергшихся действию венлафаксина в конце третьего триместра, развиваются осложнения, требующие парентерального питания, вспомогательной искусственной вентиляции легких или продолжительного лечения в стационаре. Такие осложнения могут возникнуть непосредственно после родов.

Согласно эпидемиологическим данным, применение избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина при беременности, особенно в конце беременности, может повысить риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Хотя исследований по изучению связи легочной гипертензии и лечения ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина не проводилось, принимая во внимание схожий механизм действия (угнетение обратного захвата серотонина), нельзя не учитывать этот потенциальный риск при назначении венлафаксина.

Следующие симптомы могут наблюдаться у новорожденных, если мать принимала избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в конце беременности: раздражимость, тремор, постоянный плач, а также проблемы с сосанием или сном.

Причиной этих симптомов могут быть серотонинергическое действие или симптомы лекарственной экспозиции. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются непосредственно после родов или в течение 24 часов после них.

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем в 2 раза) послеродового кровотечения после применения воздействия СИОЗС/ИОЗНС за месяц до рождения (см. разделы 4.4 и 4.8).

Лактация

Венлафаксин и его активный метаболит О-десметилвенлафаксин выделяются в грудное молоко. В пострегистрационном периоде у детей, находившихся на грудном вскармливании, наблюдались раздражимость, плач и нарушения сна. После отмены грудного вскармливания также наблюдались симптомы, аналогичные симптомам отмены. Нельзя исключать такой риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому решение о продолжении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении лечения препаратом Велаксин® таблетки, следует принимать с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы лечения препаратом Велаксин® таблетки с быстрым высвобождением для женщины.

Фертильность

Снижение фертильности наблюдалось в экспериментальных условиях, когда самцы и самки крыс получали О-десметилвенлафаксин. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна (см. раздел 5.3)

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Любое психотропное лекарственное средство может влиять на мышление, вынесение суждений и моторику. Поэтому любые пациенты, получающие венлафаксин, должны быть предупреждены об их способности управлять транспортными средствами или опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях наиболее часто ($>1/10$) наблюдаемые неблагоприятные реакции: тошнота, сухость во рту, головная боль и повышенное потоотделение (в том числе ночная потливость).

Табличное резюме нежелательных реакций

Неблагоприятные реакции перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Определение частоты: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечастые ($\geq 1/1\,000$, но $<1/100$), редкие ($\geq 1/10\,000$, но $<1/1\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс MedDRA	Частота					
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				агранулоцитоз* апластическая анемия* панцитопения* нейтропения*	тромбоцитопения	

Нарушения со стороны иммунной системы				анафилактическая реакция		
Эндокринные нарушения				синдром нарушения секреции антидиуретического гормона	повышение уровня пролактина в крови*	
Нарушения метаболизма и питания		пониженный аппетит		гипонатриемия*		
Психические нарушения	бессонница	спутанность сознания* деперсонализация* ненормальные сновидения нервозность снижение либидо повышенная возбудимость* аноргазмия	маниакальное состояние гипомания галлюцинации дереализация изменение оргазма бруксизм* апатия	делирий*		суицидальные мысли и поведение* ^а агрессия* ^б
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль* ^в головокружение, седация	акатизия* тремор парестезия дисгевзия	синкопе миоклония нарушение координации и равновесия* дискинезия*	злокачественный нейрорептический синдром (ЗНС)* серотониновый синдром* судороги дистония*	поздняя дискинезия*	
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение зрения нарушение аккомодации включая нечеткость зрения мидриаз		закрывтоугольная глаукома*		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон или шум в ушах*				вертиго
Нарушения со стороны сердца		тахикардия ощущение сильного сердцебиения		пируэтная желудочковая тахикардия* желудочковая тахикардия*, фибрилляция		стрессовая кардиомиопатия такоцубо*

				желудочков удлинение интервала QT*		
Нарушения со стороны сосудов		повышенное артериальное давление приливы (ощущение жара/покраснен ие лица)	ортостати- ческая гипотензия гипотензия*			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка* зевота		интерстициаль- ное заболевание легких легочная эозинофилия		
Желудочно- кишечные нарушения	тошнота сухость во рту запор	диарея рвота	желудочно- кишечное кровотече- ние	панкреатит*		
Нарушения со стороны печени и желчевыводя- щих путей			ненормаль- ные результаты печеночных проб*	гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	потли- вость* (в том числе ночная)*	сыпь кожный зуд*	крапивни- ца* алопеция* экхимозы ангионевро- тический отек* реакции светочувст- вительности	синдром Стивенса- Джонсона* токсический эпидермальный некролиз* многоформная эритема*		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединитель- ной ткани		гипертония (повышение мышечного тонуса)		рабдомиолиз*		
Нарушения со стороны почек и мочевыводя- щих путей		затруднение мочеиспускания задержка мочи поллакиурия*	недержание мочи*			

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		менорагия* метроррагия* эректильная дисфункция ^б нарушение эякуляции ^б				послеродовое кровотечение ^г
Общие нарушения и реакции в месте введения		усталость астения озноб*			кровотечение слизистых оболочек*	
Лабораторные и инструментальные данные		уменьшение массы тела увеличение массы тела повышение уровня холестерина в крови			удлинение времени кровотечения*	

* Нежелательная реакция выявлена в пострегистрационном периоде.

^а Зарегистрированы случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения во время лечения венлафаксином и вскоре после прекращения лечения (см. раздел 4.4).

^б См. раздел 4.4.

^в По обобщенным результатам клинических исследований, частота головной боли в группах пациентов, получавших венлафаксин и плацебо не отличались.

^г Данная реакция наблюдалась для класса препаратов СИОЗС/ИОЗНС (см. разделы 4.4 и 4.6).

Отмена лечения

Прекращение (особенно резкое) приема венлафаксина часто ведет к синдрому отмены.

Головокружение, нарушение чувственного восприятия (в том числе парестезия), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), психомоторное возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, вертиго, головная боль, гриппоподобный синдром, нарушение зрения и гипертензия – наиболее частые реакции. Обычно эти симптомы имеют небольшую или среднюю степень выраженности и проходят самостоятельно; у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или продолжительными. Поэтому рекомендуется, когда лечение венлафаксином больше не требуется, прекращать прием препарата постепенно, медленно снижая его дозу. Однако у некоторых пациентов тяжелая агрессия и суицидальные мысли наблюдались при снижении дозы или во время отмены препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

В целом профиль неблагоприятных реакций венлафаксина (в плацебо-контролируемом клиническом исследовании) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был схож с профилем у взрослых. Как и у взрослых наблюдались снижение аппетита, снижение массы тела, повышенное артериальное давление и повышенный уровень холестерина в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

В педиатрических клинических исследованиях наблюдалась неблагоприятная реакция – суицидальные мысли. Также зарегистрировано увеличение случаев враждебности, особенно при большом депрессивном расстройстве, самоповреждение.

В частности, у педиатрических пациентов наблюдались следующие неблагоприятные реакции: боль в животе, психомоторное возбуждение, диспепсия, экхимоз, носовое кровотечение 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Сообщение о нежелательных реакциях могут быть направлены в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещений о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а, тел/факс 242-00-29.

4.9 Передозировка

Симптомы

В пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи передозировки венлафаксином, преимущественно в комбинации с алкоголем и/или другими лекарственными средствами. К наиболее частым явлениям при передозировке относятся: тахикардия, изменение уровня сознания (от сонливости до комы), мидриаз, судороги и рвота. К другим зарегистрированным явлениям относятся изменения ЭКГ (например, удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS (см. раздел 5.1)), желудочковая тахикардия, брадикардия, гипотензия, вертиго и смерть.

В опубликованных ретроспективных исследованиях сообщается, что передозировка венлафаксином может быть связана с более высоким риском летальных исходов в сравнении с антидепрессантами – избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина, но ниже, чем для трициклических антидепрессантов. Эпидемиологические исследования показали, что риск суицида у пациентов, получавших венлафаксин, выше, чем у пациентов, получавших избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина. Неясна степень, в которой выявленный повышенный риск летальных исходов может быть отнесен на счет токсичности венлафаксина при передозировке, в противопоставление некоторым характеристикам пациентов, получавших венлафаксин. С целью снижения риска передозировки рецепты на венлафаксин следует выписывать на минимальное количество препарата, с надлежащим ведением пациента.

Лечение

Рекомендуется общее поддерживающее и симптоматическое лечение; необходим мониторинг сердечного ритма и основных показателей состояния организма. Если существует риск аспирации, не рекомендуется вызывать рвоту. Промывание желудка показано, если проводится вскоре после проглатывания, или у пациентов с соответствующими симптомами. Прием активированного угля также может снизить всасывание активного вещества. Форсированный диурез, диализ, перфузия крови и обменное переливание крови малополезны. Специфический антидот к венлафаксину неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоналептические лекарственные средства.
Антидепрессанты. Прочие антидепрессанты.
Код АТХ: N06AX16

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Считается, что антидепрессивный эффект венлафаксина связан с усилением нейротрансмиттерной активности в центральной нервной системе. Доклинические исследования показали, что венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Также венлафаксин слабо угнетает захват дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит ослабляют β -адренергические реакции как после разовой дозы, так и при постоянном применении. Венлафаксин и ОДВ имеют очень схожее действие с точки зрения обратного захвата нейромедиаторов и рецепторного связывания.

Венлафаксин практически не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H_1), α_1 -адренергическим рецепторам головного мозга крысы в условиях *in vitro*. Фармакологическая активность в отношении этих рецепторов может быть связана с различными нежелательными реакциями, характерными для других антидепрессантов, например, антихолинергического, седативного действия, а также нежелательными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Венлафаксин не угнетает активность моноаминоксидазы (МАО).

Исследования *in vitro* выявили, что венлафаксин практически не обладает сродством к опиатным или бензодиазепиновым рецепторам.

Клиническая эффективность и безопасность

Большие эпизоды депрессии

Эффективность таблеток венлафаксина с быстрым высвобождением при лечении больших эпизодов депрессии была продемонстрирована в пяти рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях продолжительностью 4-6 недель для доз до 375 мг/сутки. Эффективность капсул пролонгированного действия венлафаксина при лечении больших эпизодов депрессии была продемонстрирована в двух плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях продолжительностью 8-12 недель, включающих дозы от 75 до 225 мг/сутки.

В одном долгосрочном исследовании взрослые амбулаторные пациенты, у которых в 8-недельном открытом исследовании венлафаксина пролонгированного действия (75, 150 или 225 мг) наблюдался терапевтический эффект, были рандомизированы в группы: продолжающую принимать назначенную дозу венлафаксина или принимающую плацебо, наблюдение на предмет рецидива продолжалось в течение 26 недель.

Во втором долгосрочном исследовании эффективность венлафаксина для профилактики повторного появления эпизодов депрессии в течение 12 месяцев была установлена в плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с рецидивами больших эпизодов депрессии, у которых наблюдался терапевтический эффект от лечения венлафаксином (100-200 мг/сутки, по схеме два раза в сутки) при последнем эпизоде депрессии.

Электрофизиологические изменения со стороны сердца

В специальном исследовании интервала QTc у здоровых добровольцев было показано, что венлафаксин в клинически значимой мере не удлинял интервал QT в дозе, превышающей терапевтическую (450 мг, назначаемую 2 раза в день по 225 мг). Тем не менее, в пострегистрационном периоде сообщалось об удлинении интервала QTc, пируэтной желудочковой тахикардии и желудочковой аритмии, особенно при передозировке и у

пациентов с факторами риска, предрасполагающими к таким изменениям (см. разделы 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетические свойства

Венлафаксин интенсивно метаболизируется в печени. Средний период полувыведения венлафаксина и О-десметилвенлафаксина – примерно 5 ± 2 и 11 ± 2 часов соответственно. Плато-концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней перорального лечения многократным приемом.

Абсорбция

После разовой пероральной дозы венлафаксина быстрого высвобождения всасывается не менее 92 % венлафаксина. Абсолютная биодоступность – 40-45%, что связано с пресистемным метаболизмом. После приема венлафаксина быстрого высвобождения максимальная концентрация венлафаксина и ОДВ в плазме достигается через 2 и 3 часа соответственно. После приема капсулы пролонгированного действия венлафаксина максимальная концентрация венлафаксина и ОДВ в плазме достигается через 5,5 и 9 часов соответственно. При одинаковых суточных дозах венлафаксина в таблетках с быстрым высвобождением и в капсулах пролонгированного действия, капсулы пролонгированного действия всасываются медленнее, но в той же степени, что таблетки с быстрым высвобождением. Пища не влияет на биодоступность венлафаксина или ОДВ.

Распределение

В терапевтических дозах венлафаксин и О-десметилвенлафаксин имеют минимальное связывание с белками плазмы крови человека (27 % и 30 % соответственно). Объем распределения венлафаксина при равновесной концентрации – $4,4 \pm 1,6$ л/кг после внутривенного введения.

Биотрансформация

Венлафаксин интенсивно метаболизируется в печени. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о биотрансформации венлафаксина в основной активный метаболит ОДВ ферментом CYP2D6. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о метаболизации венлафаксина до неосновного, менее активного метаболита N-десметил-венлафаксина ферментом CYP3A4. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о слабом ингибировании венлафаксином энзима CYP2D6. Венлафаксин не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4.

Элиминация

Венлафаксин и его метаболиты выводятся преимущественно через почки. Примерно 87 % дозы венлафаксина выделяется в мочу в течение 48 часов в форме неизмененного венлафаксина (5 %), неконъюгированного ОДВ (29 %), конъюгированного ОДВ (26 %) или других неосновных неактивных метаболитов (27 %).

Средняя величина клиренса венлафаксина и ОДВ в равновесном состоянии в плазме $\pm$ SD соответственно составляет $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг.

Линейность/нелинейность

В диапазоне суточных доз 75-450 мг венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не зависит в значимой степени от возраста и пола пациентов.

Пациенты с быстрым/медленным метаболизмом CYP2D6

У пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6 концентрации венлафаксина в плазме крове выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. Поскольку системное воздействие (AUC) венлафаксина и ОДВ сходно 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 и умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью А и В) период полувыведения венлафаксина и ОДВ увеличивался. Пероральный клиренс венлафаксина и ОДВ понижался. Отмечалась большая степень вариабельности у участников. Данные о применении у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения увеличивался примерно на 180 %, а клиренс снижался примерно на 57 % в сравнении с нормальными участниками. При этом период полувыведения ОДВ увеличивался примерно на 142 %, а клиренс снижался примерно 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 онкогенеза. В многочисленных тестах *in vitro* и *in vivo* венлафаксин демонстрировал отсутствие мутагенности.

Исследования репродуктивной токсичности у животных выявили снижение массы тела детенышей, увеличение числа мертворожденных детенышей и увеличение смертности детенышей в течение первых 5 дней лактации. Причина этих смертей неизвестна. Эти эффекты наблюдались при дозе 30 мг/кг/сутки, что в 4 раза выше суточной дозы венлафаксина для человека – 375 мг (из расчета мг/кг). Доза, при которой эти эффекты отсутствовали, в 1,3 раза превышает дозу для человека. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Снижение фертильности наблюдалось в исследовании, в котором особи крыс как мужского, так и женского пола получали ОДВ. Вводимая при этом доза примерно в 1-2 раза превышала дозу для человека 375 мг/сутки. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Натрия крахмалгликолят (тип А)
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

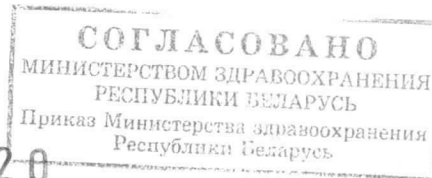
6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Датой истечения срока годности считается последний день указанного месяца.

НД РБ
19
5202 - 2020



6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре ниже 30 °С, в недоступном для детей месте!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 1, 2 или 4 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению для пациентов (листом-вкладышем).

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Специальные требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (36-1)803-5555

Факс: (36-1)803-5529

Электронная почта: mailbox@egis.hu

Венгрия

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А

Контактные телефоны: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51(52), факс (017) 227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

7271/05/07/10/15/17/19/20

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

31.03.2005/19.02.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

21.01.2021