

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 75 мг.

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 150 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венлафаксин.

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

Каждая капсула 150 мг содержит 150 мг венлафаксина (в форме 169,68 мг венлафаксина гидрохлорида)

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы пролонгированного действия.

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 75 мг:

твердые желатиновые капсулы размера «2», самозакрывающиеся, с бесцветным, прозрачным основанием и крышкой оранжево-коричневого цвета, содержащие смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха. На капсулах нет маркировки.

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 150 мг:

твердые желатиновые капсулы размера «0EL», самозакрывающиеся, с бесцветным, прозрачным основанием и крышкой оранжево-коричневого цвета, содержащие смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха. На капсулах нет маркировки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

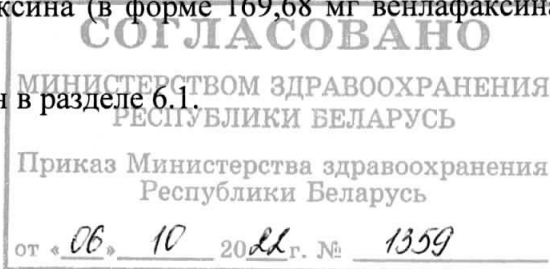
- Лечение эпизодов большого депрессивного расстройства.
- Профилактика рецидива эпизодов большого депрессивного расстройства.
- Лечение генерализованных тревожных расстройств.
- Лечение социальных тревожных расстройств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

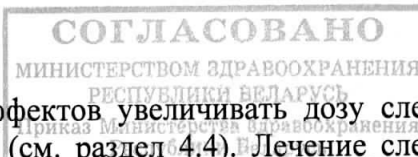
Режим дозирования

Большое депрессивное расстройство

Рекомендованная начальная доза венлафаксина пролонгированного действия – 75 мг один раз в сутки. Пациентам, у которых начальная доза 75 мг/сутки не оказывает терапевтического действия, для получения пользы от препарата дозу можно увеличить до максимальной дозы – 375 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более. При наличии клинических показаний, при тяжелых симптомах допускается увеличение дозы с меньшими интервалами, однако такие интервалы должны быть не менее 4 дней.



6908 - 2018



В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (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 эпизодов больших депрессивных расстройств (БДР). В большинстве случаев для профилактики рецидива БДР рекомендованная доза такая же, как и при лечении текущего эпизода.

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

Генерализованные тревожные расстройства

Рекомендованная начальная доза венлафаксина пролонгированного действия – 75 мг один раз в сутки. Пациентам, у которых начальная доза 75 мг/сутки не оказывает терапевтического действия, для получения пользы от препарата дозу можно увеличить до максимальной дозы – 225 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (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 лечения индивидуально в каждом случае.

Социальные тревожные расстройства

Рекомендованная доза венлафаксина пролонгированного действия – 75 мг один раз в сутки. Не доказано, что более высокие дозы обеспечивают дополнительную пользу.

Тем не менее, отдельным пациентам, у которых начальная доза 75 мг/сутки не оказывает терапевтического действия, следует рассмотреть возможность увеличения дозы до максимальной дозы – 225 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (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 лечения индивидуально в каждом случае.

Переход с венлафаксина таблеток с быстрым высвобождением 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.

Лица пожилого возраста

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

Однако при лечении пожилых пациентов требуется соблюдать осторожность (например, в связи с возможным нарушением функции почек, возможностью возрастного изменения чувствительности к нейромедиаторам и их средства к рецепторам). Таким пациентам следует

6908 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УПРАВЛЕНИЕ
по лекарственным средствам
Республики Беларусь

всегда назначать наименьшие эффективные дозы, а при необходимости повышения дозы пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Дети

Венлафаксин не рекомендован для применения у детей и подростков.

Контролируемые клинические исследования детей и подростков с большими депрессивными расстройствами не показали эффективности и не подтвердили целесообразности применения венлафаксина у этой группы пациентов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Эффективность и безопасность венлафаксина по остальным показаниям у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При легком и умеренном нарушении функции печени 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 тяжелым нарушением функции печени ограничены. Рекомендуются 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.

Пациентов с почечной недостаточностью

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 тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) следует снизить дозу на 50 %. В связи с внутригрупповой вариабельностью клиренса у этих пациентов, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Синдром отмены, наблюдаемый при прекращении лечения венлафаксином

Следует избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения венлафаксином рекомендуется постепенное снижение дозы в течение не менее двух недель, чтобы снизить риск возникновения синдрома отмены (см. разделы 4.4 и 4.8). Однако период времени, необходимый для постепенной отмены препарата, и степень снижения дозы могут зависеть от принимаемой пациентом дозы, продолжительности лечения и индивидуальных особенностей пациента. У некоторых пациентов может потребоваться очень медленная отмена препарата в течение нескольких месяцев или дольше. Если после снижения дозы или прекращения лечения возникают непереносимые симптомы, можно рассмотреть возможность возобновления приема в ранее назначенной дозе. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но уже более медленное.

Способ применения

Для приема внутрь.

Рекомендуется принимать капсулы пролонгированного действия Велаксин® ежедневно во время еды, примерно в одно и то же время суток.

Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

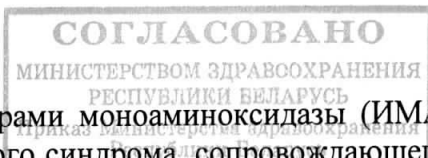
Капсулы нельзя разламывать, измельчать, разжевывать или растворять.

Капсулы пролонгированного действия Велаксин® содержат сфероиды, которые медленно высвобождают активное вещество в пищеварительный тракт. Нерастворимая часть этих сфероидов выводится из организма, может быть видна в кале.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

6908 4-2018



- Совместное применение с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) противопоказано ввиду риска развития серотонинового синдрома, сопровождающегося такими симптомами как психомоторное возбуждение, тремор и гипертермия. Прием венлафаксина нельзя начинать раньше, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми ИМАО. Прием венлафаксина необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми 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 ухудшаться 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 выявил повышенный риск суицидального поведения у пациентов, принимающих антидепрессанты, в сравнении с принимающими плацебо в возрасте до 25 лет.

Пациентам, в частности 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 изменений в поведении, и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении данных симптомов.

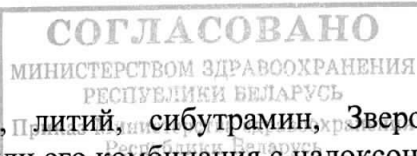
Дети

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 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 в сравнении с теми, кто принимал плацебо. Если по клинической необходимости принимается решение о проведении лечения, необходимо тщательное наблюдение пациента с целью выявления 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, (таких как триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата

6908 - 2018



серотонина и норадреналина (ИОЗСН), амфетамины, литий, сибутрамин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), бупренорфин (или его комбинация с налоксоном), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), а также препаратов, нарушающих метаболизм серотонина (такие как ингибиторы МАО, например, метиленовый синий), с предшественниками серотонина (такими как пищевые добавки, содержащие триптофан) или с антипсихотическими средствами или другими антагонистами дофамина, при лечении венлафаксином возможно возникновение серотонинового синдрома – потенциально опасного для жизни состояния или реакций, напоминающих злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) (см. 4.3 и 4.5).

К симптомам серотонинового синдрома могут относиться изменения психического статуса (например, психомоторное возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нейромышечные расстройства (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея). Самая тяжелая форма серотонинового синдрома имеет сходство с ЗНС, для которого также характерна гипертермия, ригидность мышц, расстройство вегетативной нервной системы, возможные быстрые изменения психического статуса и жизненно важных функций.

Если клинически необходимо совместное применение венлафаксина с другими лекарственными средствами, действующими на систему серотонинергических или допаминергических нейротрансмиттеров, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при повышении доз.

При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмены препарата в зависимости от тяжести симптомов.

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

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

У некоторых пациентов, получавших венлафаксин, наблюдалось дозозависимое повышение артериального давления. В пострегистрационном периоде отмечалось несколько случаев тяжелого повышения артериального давления, требующего немедленного лечения. До начала лечения все пациенты должны проходить тщательное обследование по поводу высокого артериального давления, также необходимо соответствующее лечение предшествующей гипертензии до начала лечения венлафаксином. Необходим периодический контроль артериального давления и в начале 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 увеличение частоты сердечного ритма может оказать неблагоприятный эффект на основное заболевание.

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 зарегистрированы случаи удлинения интервала QTc, желудочковой тахикардии по типу «пируэт», желудочковой тахикардии, и сердечных аритмий с летальным исходом при приеме венлафаксина, особенно при передозировке, а также у пациентов с факторами, предрасполагающими к удлинению QTc или к желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Необходимо оценить соотношение риска и пользы, прежде чем назначать венлафаксин пациентам с высоким риском развития серьезных сердечных аритмий или удлинения QTc.

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. Большему 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. При приеме препаратов типа СИОЗС и ИОЗСН возможно повышение риска кровотечения (от экхимозов, петехий, гематом, носовых кровотечений до желудочно-кишечных и угрожающих жизни кровотечений). У пациентов, принимающих венлафаксин, возможно повышение риска 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 повысить риск развития послеродовых кровотечений (см. разделы 4.6 и 4.8).

Холестерин в сыворотке крови

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

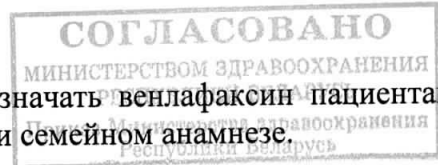
Совместное применение со средствами для снижения массы тела

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 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

6908 - 2018



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

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»).

После прекращения лечения (особенно резкого) часто проявляются синдромы отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях неблагоприятные явления, наблюдавшиеся после отмены лечения (с постепенным снижением дозы и после него), имели место примерно у 31 % пациентов, получавших венлафаксин, и 17 % пациентов, получавших плацебо.

Риск развития 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), психомоторное возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, 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 произвести неблагоприятный эффект.

Сухость во рту

Сухость во рту отмечалась 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.

Изменение результатов лабораторных тестов на присутствие наркотических препаратов

Ложноположительные результаты анализа мочи по иммунотесту на фенилциклидин и амфетамин наблюдались у пациентов, принимавших венлафаксин. Ложноположительные результаты могут наблюдаться в течение нескольких дней после отмены венлафаксина. С помощью подтверждающих тестов, таких как газовая хроматография или масс-спектрометрия можно дифференцировать венлафаксин от фенилциклидина и амфетамина.

Содержание натрия

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 75 мг содержат менее одного ммоль (23 мг) натрия, таким образом, практически не содержат натрия.

Велаксин® капсулы пролонгированного действия 150 мг содержат 36 мг натрия в каждой капсуле, что эквивалентно 1,8 % максимальной суточной дозы для взрослых (2 г), рекомендуемой ВОЗ.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые неизбирательные ИМАО

Противопоказано совместное применение венлафаксина и необратимых неизбирательных ИМАО. Прием венлафаксина нельзя начинать раньше, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми неизбирательными 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 меньше 14 дней. Рекомендуется 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).

Тяжелые неблагоприятные реакции наблюдались у пациентов, недавно прекративших прием ИМАО и начавших принимать венлафаксин, или прекративших лечение венлафаксином незадолго до начала лечения ИМАО. Эти реакции включают тремор, миоклонию, потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение лица, головокружение, гипертермию и симптомы, напоминающие злокачественный нейролептический синдром, судорожные припадки и смерть.

Серотониновый синдром

Как и в случае других серотонинергических средств, при приеме венлафаксина может наблюдаться серотониновый синдром с возможной угрозой для жизни, особенно при совместном применении с другими средствами, которые действуют на серотонинергическую нейромедиаторную систему. К таким средствам относятся триптаны, ИОЗНС, СИОЗС,

амфетамин, литий, сибутрамин, зверобой (*Hypericum perforatum*), бупренорфин или его комбинация с налоксоном, трамадол, фентанил и его аналоги, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадонт и пентазоцин; препараты, нарушающие метаболизм серотонина (в том числе ИМАО, например, метиленовый синий), или предшественники серотонина (например, пищевые добавки, содержащие триптофан), а также антипсихотические средства и другие антагонисты дофамина (см. разделы 4.3 и 4.4).

Если по клиническим показаниям требуется совместное применение венлафаксина и препарата, влияющего на серотонинергическую и/или дофаминергическую систему, рекомендуется тщательное наблюдение пациента, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Не рекомендуется совместное применение венлафаксина и предшественников серотонина (таких как пищевые добавки, содержащие триптофан) (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 назначении 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 QT, повышается риск удлинения интервала QT 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 CYP2D6 быстрых (БМ) и медленных (ММ) метаболизаторов 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

6908 - 2018



Литий

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

Диазепам

Венлафаксин не изменяет фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита десметилдиазепама. Диазепам не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. Неизвестно о существовании фармакокинетического и/или фармакодинамического взаимодействия с другими бензодиазепинами.

Имипрамин

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. При приеме венлафаксина в дозах 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 неизвестна. Следует соблюдать осторожность при совместном применении венлафаксина и имипрамина.

Галоперидол

Фармакокинетическое исследование с галоперидолом показало снижение общего перорального клиренса на 42 %, повышение AUC на 70 %, повышение C_{max} на 88 %; изменение периода полувыведения галоперидола не наблюдались. Это следует учитывать у пациентов, получавших галоперидол совместно с венлафаксином. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Рisperидон

Венлафаксин повышал AUC рisperидона на 50 %, но не изменял в значимой степени фармакокинетический профиль общих активных компонентов (рисперидон плюс 9-гидроксирисперидон). Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Метопролол

При совместном применении 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 неизвестна.

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 норадреналина и серотонина), у новорожденных могут наблюдаться симптомы отмены, если венлафаксин принимался до самых родов или незадолго до этого. У некоторых новорожденных, подвергшихся экспозиции 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 норадреналина и серотонина 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 норадреналина и серотонина в конце беременности: раздражимость, тремор, пониженный тонус мышц, 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.

Обсервационные данные указывают на повышенный риск (менее чем в 2 раза) развития послеродового кровотечения после применения СИОЗС/ИОЗНС в течение месяца до родов (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 ритма сна. После прекращения грудного вскармливания сообщалось о развитии синдрома отмены. Нельзя исключать такой риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому решение о продолжении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении лечения препаратом Велаксин® капсулы пролонгированного действия, следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Велаксин® пролонгированного действия для матери.

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Любое психотропное лекарственное средство может влиять на мышление, вынесение суждений и двигательную активность. Поэтому любые пациенты, получающие венлафаксин, должны быть предупреждены о возможном влиянии препарата на их способность управлять транспортными средствами или опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые ($\geq 1/10$) наблюдаемые неблагоприятные реакции в клинических исследованиях: тошнота, сухость во рту, головная боль и потливость (в том числе ночная потливость).

Резюме нежелательных реакций

Неблагоприятные реакции ниже перечислены по частоте и системно-органным классам. 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):

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: агранулоцитоз*, апластическая анемия*, нейтропения* и панцитопения*.

Очень редкие: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редкие: анафилактическая реакция*.

Эндокринные нарушения

Редкие: синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Очень редкие: повышение уровня пролактина в крови*.

Нарушения метаболизма и питания

Частые: снижение аппетита.

Редкие: гипонатремия*.

Психические нарушения

Очень частые: бессонница.

Частые: спутанность сознания*, деперсонализация*, ненормальные сновидения, нервозность, снижение либидо, повышенная возбудимость*, аноргазмия.

Нечастые: маниакальное состояние, гипомания, галлюцинации, дереализация, изменение оргазма, бруксизм*, апатия.

Редкие: делирий.

Частота неизвестна: суицидальные мысли и поведение^a, агрессия^b.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень частые: головная боль*^b, головокружение.

Частые: акатизия*, тремор, парестезия, дисгевзия.

Нечастые: синкопе, миоклония, нарушение координации и равновесия*, дискинезия*.

Редкие: злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)*, серотониновый синдром*, судороги, дистония*.

Очень редкие: поздняя дискинезия.

Нарушения со стороны органа зрения

Частые: нарушения зрения (включая расплывчатость зрения), миопия.

Редкие: закрытоугольная глаукома*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частые: звон или шум в ушах*.

Частота неизвестна: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Частые: тахикардия, ощущение сильного сердцебиения.

Редкие: пируэтная аритмия*, желудочковая тахикардия*, фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT*.

Частота неизвестна: стрессовая кардиомиопатия такоцубо*.

Нарушения со стороны сосудов

Частые: повышенное артериальное давление, приливы (ощущение жара/покраснение лица).

Нечастые: ортостатическая гипотензия, гипотензия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частые: одышка*, зевота.

Редкие: интерстициальная болезнь легких*, легочная эозинофилия*.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень частые: тошнота, сухость во рту, запор.

Частые: диарея*, рвота.

Нечастые: желудочно-кишечное кровотечение*.

Редкие: панкреатит*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: ненормальные результаты печеночных проб*.

Редкие: гепатит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень частые: потливость* (в том числе ночная).

Частые: сыпь, кожный зуд*.

Нечастые: крапивница*, алопеция*, экхимозы, ангионевротический отек*, реакции светочувствительности.

Редкие: синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, многоформная эритема*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частые: гипертония (повышение мышечного тонуса).

Редкие: рабдомиолиз*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частые: нарушение мочеиспускания (преимущественно затрудненное начало мочеиспускания), задержка мочи, поллакиурия*.

Нечастые: недержание мочи*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частые: меноррагия*, метроррагия*, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции.

Частота неизвестна: послеродовое кровотечение*.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частые: усталость, астения, озноб*.

Очень редкие: кровоточивость слизистых оболочек*.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: уменьшение массы тела, увеличение массы тела, повышение уровня холестерина в крови.

Очень редкие: удлинение времени кровотечения*.

* Нежелательная реакция выявлена в пострегистрационном периоде.

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

^b См. раздел 4.4

^b На основании сгруппированных результатов клинических исследований, частота возникновения головной боли у принимающих венлафаксин или плацебо были сходными.

^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, нарушения зрения и артериальная гипертензия – наиболее частые реакции. Как правило, тяжесть этих симптомов от легкой до умеренной, при этом проходят они без лечения, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или продолжительными. Поэтому рекомендуется, когда лечение венлафаксином больше не требуется, прекращать прием препарата постепенно, снижая его дозу. Следует помнить, что у некоторых пациентов наблюдалась выраженная агрессивность и суицидальные мысли при снижении дозы препарата или во время прекращения лечения (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

В целом профиль неблагоприятных реакций венлафаксина (на основании плацебо-контролируемых клинических исследований) 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, экхимозы, 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.

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 передозировки

В пострегистрационном периоде были 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 лечение венлафаксином выше, чем у пациентов, получавших лечение избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина. Неясна степень, в которой выявленный повышенный риск летальных исходов может быть отнесен на счет токсичности венлафаксина при передозировке или обусловлен некоторыми характеристиками пациентов, получавших лечение венлафаксином. 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: психоаналептические 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 обратный 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) и 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 и для других антидепрессантов,

например, антихолинергического, седативного действия, а также нежелательных реакций 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 депрессивные эпизоды

Эффективность капсул пролонгированного действия венлафаксина при лечении больших депрессивных эпизодов 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 на 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 рецидивов эпизодов депрессии изучалась в 12-месячном 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) последнего эпизода депрессии.

Генерализованное тревожное расстройство

Эффективность капсул пролонгированного действия венлафаксина при лечении генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых пациентов была установлена в двух 8-недельных плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой (75-225 мг/сутки), одном 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной дозой (75-225 мг/сутки) и одном 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с изменяющейся дозой (37,5; 75 и 150 мг/сутки).

Поскольку также наблюдалось преимущество плацебо перед дозой 37,5 мг/сутки, данная доза не всегда была эффективной в сравнении с более высокими дозами.

Социальное тревожное расстройство

Эффективность капсул пролонгированного действия венлафаксина при лечении социального тревожного расстройства была установлена в четырех 12-недельных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с параллельными группами с изменяющейся дозой и одним 6-недельным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием с фиксированной/изменяющейся дозой у взрослых амбулаторных пациентов. Пациенты получали дозы от 75 до 225 мг/сутки.

В 6-месячном исследовании не подтвердилась большая эффективность в группе, принимавшей дозу 150-225 мг/сутки в сравнении с группой, принимавшей 75 мг/сутки.

Панические расстройства

Эффективность капсул пролонгированного действия венлафаксина при лечении панического расстройства была установлена в двух 12-недельных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых амбулаторных пациентов, страдающих агорафобией. Начальная доза в исследованиях панических расстройств составляла 37,5

мг/сутки в течение 7 дней. Пациенты получали фиксированные дозы 75 или 150 мг/сутки в одном исследовании и 75 или 225 мг/сутки в другом исследовании.

Также была установлена эффективность в одном долгосрочном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, с параллельными группами, долгосрочной безопасности, эффективности и профилактики рецидива у взрослых амбулаторных пациентов, которые реагировали на лечение венлафаксином пролонгированного действия в открытой фазе исследования (75, 150 или 225 мг).

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 его 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 составляет $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг соответственно.

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 крови выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. Поскольку суммарное системное воздействие (AUC) венлафаксина и ОДВ сходная у пациентов с медленным и быстрым метаболизмом, 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 полужизни венлафаксина и ОДВ увеличивался. Пероральный клиренс венлафаксина и ОДВ понижался. Отмечалась большая степень вариабельности у участников. Данные о применении у пациентов с тяжелым нарушением функции печени 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 тяжелым нарушением функции почек и нуждающимся в гемодиализе необходимо уменьшение дозы (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования венлафаксина на крысах и мышах не выявило 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 СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

НД РБ
19
6908 - 2018



Целлюлоза микрокристаллическая
Натрия хлорид
Этилцеллюлоза
Тальк
Диметикон
Калия хлорид
Коповидон
Кремния диоксид коллоидный безводный
Ксантановая камедь
Железа оксид желтый (E 172).

Состав капсулы размера «2» (75 мг) и капсулы размера «0EL» (150 мг):

Железа оксид желтый (E172)
Железа оксид красный (E172)
Титана диоксид (E171)
Желатин.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом месте при температуре ниже 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул пролонгированного действия в блистере состава ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга. 2 блистера упакованы в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата 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.

Особые требования отсутствуют.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

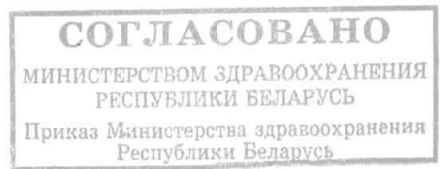
Телефон: (36-1) 803-5555

Факс: (36-1) 803-5529

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

НД РБ
20
6908 - 2018



Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.

Факс: (017) 227-35-53.

Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

8643/08/13/17/18

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27.05.2008 г.

Дата последнего подтверждения регистрации: 20.04.2018 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

21.01.2021 г.