МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002868- 190118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Воксемель

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Воксемель.

Международное непатентованное наименование: Венлафаксин.

Лекарственная форма: капсулы пролонгированного действия.

Состав

Состав содержимого 1 капсулы:

Название компонента	***Количество***		
	37,5 мг	**75 мг**	**150 мг**
Состав ядра пеллет:			
Действующее вещество:			
Венлафаксина гидрохлорид	42,429 мг	84,858 мг	169,715 мг
(соответствует венлафаксину)	(37,50 мг)	(75,00 мг)	(150,00 мг)
Вспомогательные вещества:			
Целлюлоза микрокристаллическая	48,313 мг	96,626 мг	193,252 мг
Гипромеллоза	0,462 мг	0,924 мг	1,848 мг
Состав оболочки пеллет:			
Цетостеариловый спирт [цетиловый спирт 60 %, стеариловый спирт 40 %]	2,508 мг	5,016 мг	10,032 мг
Метилметакрилата и этилакрилата сополимер [2:1] (Эудрагит NE 30D)*	14,896 мг	29,792 мг	59,584 мг
Макрогол	1,490 мг	2,980 мг	5,960 мг
Тальк	8,048 мг	16,096 мг	32,192 мг

* Суспензия полиакрилового эфира 30 %, содержит 1,5 % ноноксинола-100 в качестве эмульгатора.

Состав капсул № 3 (для дозировки 37,5 мг): краситель железа оксид черный – 0,07 мг (0,1429 % по массе), титана диоксид – 0,96 мг (2,0000 % по массе), желатин – 46,97 мг (до 100 % по массе).

Состав капсул № 1 (для дозировки 75 мг): краситель железа оксид красный – 0,03 мг (0,0366 % по массе), титана диоксид – 2,60 мг (3,4246 % по массе), краситель железа оксид желтый – 0,02 мг (0,0270 % по массе), желатин – 73,35 мг (до 100 % по массе).

Состав капсул № 0 (для дозировки 150 мг): краситель железа оксид красный – 1,21 мг (1,2604 % по массе), краситель железа оксид желтый – 0,91 мг (0,9453 % по массе), титана диоксид – 0,11 мг (0,1103 % по массе), желатин – 93,78 мг (до 100 % по массе).

Описание

Дозировка 37,5 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 3, с корпусом и крышечкой светло-серого цвета. Содержимое капсул: белые или почти белые пеллеты.

Дозировка 75 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 1, с корпусом и крышечкой светло-розового цвета. Содержимое капсул: белые или почти белые пеллеты.

Дозировка 150 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 0, с корпусом и крышечкой красновато-коричневого цвета. Содержимое капсул: белые или почти белые пеллеты.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант.

Код АТХ: N06AX16.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Считается, что механизм антидепрессивного действия венлафаксина у людей связан с усилением нейротрансмиттерной активности в центральной нервной системе. По химической структуре его нельзя отнести ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является

рацематом двух активных энантомеров. Венлафаксин и его основной метаболит *O*-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата допамина. Кроме того, венлафаксин и *O*-десметилвенлафаксин снижают β-адренергическую реактивность как после однократного введения, так и при постоянном приёме. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров. Венлафаксин практически не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H_1) и α_1-адренергическим рецепторам головного мозга. Фармакологическая активность в отношении этих рецепторов может быть связана с различными побочными эффектами, характерными для других антидепрессантов, например, антихолинергическим, седативным действием, а также побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы.

Венлафаксин не подавляет активность моноаминооксидазы (МАО). Исследования *in vitro* выявили, что венлафаксин не обладает сродством к опиатным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или *N*-метил-*D*-аспартатным (NMDA) рецепторам.

Большой депрессивный эпизод

Эффективность венлафаксина в лекарственной форме с быстрым высвобождением для лечения больших депрессивных эпизодов была продемонстрирована в пяти краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 4-6 недель, в которых изучались дозы до 375 мг/сутки. Эффективность венлафаксина в лекарственной форме с пролонгированным действием для лечения больших депрессивных эпизодов была продемонстрирована в двух краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 8-12 недель, в которых изучались дозы от 75 до 225 мг/сутки.

В одном более длительном исследовании взрослые амбулаторные пациенты, у которых в 8-недельном открытом исследовании венлафаксина в лекарственной форме с пролонгированным действием (в дозах 75, 150 или 225 мг) наблюдался терапевтический эффект, были рандомизированы в группы продолжающих принимать назначенную дозу венлафаксина или плацебо. В течение 26 недель пациенты наблюдались на предмет рецидива.

Во втором более длительном исследовании эффективность венлафаксина для профилактики рецидива депрессивного эпизода в течение 12 месяцев была установлена в плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с рецидивами большого депрессивного эпизода, у которых имелся эффект от лечения последнего эпизода депрессии венлафаксином (в дозе 100-200 мг/сутки, по схеме два раза в сутки).

Фармакокинетика

Венлафаксин интенсивно метаболизируется, прежде всего в активный метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ). Средний (Mean ± SD) период полувыведения ($T_{1/2}$) венлафаксина и ОДВ из плазмы составляет 5±2 ч и 11±2 ч соответственно.

Равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней перорального лечения многократными дозами. В диапазоне суточных доз от 75 до 450 мг венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику.

Всасывание

После однократного приема внутрь 25-150 мг венлафаксина максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигает 33-172 нг/мл в течение приблизительно 2,4 ч. Абсолютная биодоступность составляет 40-45 %, что связано с пресистемным метаболизмом. После приема препарата в форме капсул с модифицированным высвобождением C_{max} венлафаксина и ОДВ в плазме достигается через 5,5 и 9 ч соответственно. При приеме одинаковых суточных доз венлафаксина в форме таблеток с быстрым высвобождением и в форме капсул пролонгированного действия последние обеспечивают более

медленное всасывание, но в той же степени, что и таблетки с быстрым высвобождением. Пища не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

Венлафаксин и ОДВ в терапевтических концентрациях имеют минимальное связывание с белками плазмы крови человека (27 % и 30 % соответственно). Объем распределения венлафаксина при равновесной концентрации составляет 4,4±1,6 л/кг после внутривенного введения.

Метаболизм

Венлафаксин интенсивно метаболизируется в печени. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о биотрансформации венлафаксина в его основной активный метаболит ОДВ при помощи изофермента CYP2D6. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о метаболизации венлафаксина до менее значимого и менее активного метаболита *N*-десметилвенлафаксина при помощи изофермента CYP3A4. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что венлафаксин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Венлафаксин не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4.

Выведение

Венлафаксин и его метаболиты выводятся преимущественно (87 %) почками в течение 48 ч в неизмененном виде (5 %), в виде неконъюгированного ОДВ (29 %), конъюгированного ОДВ (26 %) и других менее активных метаболитов (27 %). Период полувыведения венлафаксина и ОДВ составляет, соответственно, 5 и 11 ч. Средний (Mean±SD) плазменный клиренс венлафаксина и ОДВ в равновесном состоянии составляет 1,3±0,6 л/ч/кг и 0,4±0,2 л/ч/кг соответственно.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Фармакокинетика венлафаксина и ОДВ значимо не зависит от возраста и пола пациентов.

Быстрые/медленные метаболизаторы изоферментов CYP2D6

Концентрации венлафаксина в плазме крови выше у медленных, чем у быстрых метаболизаторов изофермента CYP2D6. Поскольку общая экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ не отличается у медленных и быстрых метаболизаторов, разные режимы дозирования венлафаксина в этих двух группах не требуются.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с классом тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью А (легкая печеночная недостаточность) и классом тяжести по Чайлд-Пью В (умеренная печеночная недостаточность) период полувыведения венлафаксина и ОДВ увеличивался в сравнении со здоровыми участниками. Пероральный клиренс венлафаксина и ОДВ был снижен. Отмечалась большая степень вариабельности показателей у участников. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов, находящихся на гемодиализе, период полувыведения венлафаксина увеличивался примерно на 180 %, а клиренс снижался примерно на 57 % в сравнении со здоровыми участниками, при этом период полувыведения ОДВ увеличивался примерно на 142 %, а клиренс снижался примерно на 56 %. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, необходима коррекция дозы.

Показания к применению

- Депрессии различной этиологии, лечение и профилактика рецидивов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к венлафаксину или любому из компонентов препарата;
- одновременное назначение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) в связи с риском развития серотонинового синдрома, сопровождающегося такими симптомами, как возбуждение, тремор и гипертермия. Прием венлафаксина не следует начинать ранее, чем через 14 дней после прекращения лечения ингибиторами МАО. Прием

венлафаксина необходимо прекратить не менее, чем за 7 дней до начала лечения ингибиторами МАО;

- возраст до 18 лет (безопасность применения препарата у детей младшего и среднего возраста не установлена);
- беременность и период грудного вскармливания;
- тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин) и/или печени (протромбиновое время (ПВ) более 18 с).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении венлафаксина у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Назначение венлафаксина беременной женщине допускается только в случае, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Как и при применении других ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/СИОЗН), у новорожденных могут наблюдаться симптомы отмены, если беременная женщина принимала венлафаксин до самых родов или незадолго до родов. У некоторых новорожденных, подвергшихся действию венлафаксина в конце третьего триместра, развивались осложнения, требующие парентерального питания, респираторной поддержки или продолжительного нахождения в стационаре. Такие осложнения могут возникнуть непосредственно после родов.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение СИОЗС во время беременности, особенно в конце беременности, может увеличивать риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Хотя исследований по изучению связи ПЛГН и лечения СИОЗН не проводилось, с учетом схожего механизма действия (угнетение обратного захвата серотонина) нельзя не учитывать этот потенциальный риск для новорожденного при назначении венлафаксина беременным женщинам.

Если мать принимала СИОЗС/СИОЗН в конце беременности, у новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: раздражительность, тремор, гипотония, постоянный плач, а также проблемы с сосанием или сном. Причиной этих симптомов могут быть серотонинергические эффекты или симптомы подверженности воздействию. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются непосредственно после родов или в течение 24 часов после рождения.

Кормление грудью

Венлафаксин и его активный метаболит ОДВ выделяются в грудное молоко. В отчетах по применению препарата в пострегистрационном периоде сообщалось о возникновении плача, раздражительности и нарушении сна у грудных детей. Сообщалось также о возникновении синдрома отмены венлафаксина после прекращения грудного вскармливания. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключать нельзя.

Поэтому решение о продолжении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении лечения препаратом следует принимать с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы лечения венлафаксином для женщины.

Способ применения и дозы

Препарат Воксемель, капсулы пролонгированного действия, следует принимать во время еды. Каждую капсулу следует проглатывать целиком и запивать жидкостью. Капсулы нельзя делить, измельчать, жевать или помещать в воду. Суточную дозу следует принимать за один прием (утром или вечером) каждый раз приблизительно в одно и то же время.

Депрессия

Рекомендуемая начальная доза – 75 мг один раз в день.

Если, по мнению врача, после 2-4 недель терапии не наблюдается улучшение (например, при тяжелом депрессивном расстройстве или других состояниях, требующих стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг один раз в день. Впоследствии суточную дозу можно увеличивать на 75 мг с интервалом

2 недели или больше (но не чаще, чем через 4 дня) до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза 350 мг. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов

Лечение депрессии должно продолжаться не менее 6 месяцев. При стабилизирующей терапии, а также терапии с целью профилактики рецидивов или новых эпизодов депрессии обычно используются дозы, продемонстрировавшие свою эффективность. Врач должен регулярно (не менее одного раза в 3 месяца) контролировать эффективность длительной терапии препаратом Воксемель.

Перевод пациентов с таблеток Велафаксин Сандоз®

Пациентов, принимающих препарат Велафаксин Сандоз® в лекарственной форме таблетки, можно перевести на прием препарата Воксемель в лекарственной форме капсулы пролонгированного действия с назначением эквивалентной дозы один раз в сутки. Однако может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При легкой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 30 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется. У пациентов на гемодиализе и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин) дозу препарата необходимо уменьшить на 50 %. У таких пациентов в связи с индивидуальной вариабельностью клиренса необходим индивидуальный подход к коррекции дозы препарата.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

При легкой печеночной недостаточности (протромбиновое время (ПВ) менее 14 с) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной печеночной недостаточности (ПВ от 14 до 18 с) следует рассмотреть необходимость снижения дозы на 50 %. Данные о применении венлафаксина у

пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены, поэтому таким пациентам принимать препарат не рекомендуется.

Пожилые пациенты

Сам по себе пожилой возраст пациента не требует изменения дозы, однако как и при назначении других лекарственных препаратов, при лечении пожилых пациентов требуется соблюдать осторожность, например, в связи с возможностью нарушения функции почек и потенциальными изменениями нейротрансмиттерной чувствительности и восприимчивости, которые происходят с возрастом. Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Отмена препарата Воксемель

Как и при лечении другими антидепрессантами, резкая отмена приема (особенно высоких доз) венлафаксина может вызвать симптомы «отмены» (см. *разделы «Побочное действие» и «Особые указания»*). Поэтому перед полной отменой препарата рекомендуется постепенное снижение дозы. Если высокие дозы применялись на протяжении более 6 недель, рекомендуется снижать дозу в течение не менее 2 недель. Длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также реакции пациента.

Венлафаксин в форме капсул пролонгированного действия содержит сфероиды, которые медленно высвобождают активное вещество в пищеварительный тракт. Нерастворимая часть этих сфероидов выводится из организма и может быть обнаружена в кале.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота

неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	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*		
Нарушения со стороны эндокринной системы				Синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона*	Повышение уровня пролактина в крови*	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита		Гипонатриемия*		
Нарушения психики	Бессонница	Спутанность сознания*, деперсонализация*, необычные сновидения, повышенная возбудимость, снижение либидо, тревожное возбуждение*, аноргазмия	Мания, гипомания, галлюцинации, дереализация, измененный оргазм, бруксизм (непроизвольное скрежетание зубами)*, апатия	Делирий*		Суицидальные мысли, суицидальное поведение (как во время лечения венлафаксином, так и сразу после прекращения лечения), агрессия (см. *раздел «Особые указания»*)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль (согласно объединенным данным клинических исследований частота головной боли при приеме венлафаксина и плацебо значимо не отличались)*, седация	Акатизия*, парестезия, тремор, извращение вкуса (дисгевзия),	Миоклония, нарушение координации и нарушение равновесия*, синкопальные состояния, дискинезия*	Судороги, дистония, злокачественный нейролептический синдром*, серотониновый синдром*	Поздняя дискинезия*	
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения, мидриаз, нарушение аккомодации, включая нечеткость зрения		Закрытоугольная глаукома*		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Звон в ушах*				Головокружение (вертиго)
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия, ощущение сердцебиения*		Желудочковая тахикардия (в том числе по типу «пируэт»)		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				*, фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT * на электрокардиограмме (ЭКГ)		
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия, ощущение «приливов» крови к коже лица	Ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия *			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка*, зевота		Интерстициальные заболевания легких*, легочная эозинофилия*		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, запор	Рвота, диарея*	Желудочно-кишечное кровотечение	Панкреатит*		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменение функциональных показателей печени*,	Гепатит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Повышенное потоотделение* (в том числе ночью)*	Сыпь, зуд*	Крапивница*, алопеция*, экхимозы, реакции фоточувств	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			ительности, ангионевротический отек*	эпидермальный некролиз*, мультиформная эритема*		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Повышение мышечного тонуса, артралгия и миалгия		Рабдомиолиз*		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Расстройство мочеипускания, прерывистое мочеиспускание, поллакиурия*	Задержка мочи*			
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Нарушения эрекции и эякуляции, меноррагия*, метроррагия*				
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения, усталость, озноб*			Кровоточивость слизистой оболочки*	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		Снижение массы тела, повышение массы тела, повышение уровня холестерина в крови			Удлинение времени кровотечения*	

* Нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговых исследованиях.

Резкое прекращение приема препарата часто приводит к возникновению синдрома "отмены": головокружение, головная боль или гриппоподобный синдром, астения, повышенная утомляемость, нарушения сна (изменение характера сновидений, сонливость или бессонница), гипомания, тревога, повышенная нервная возбудимость, спутанность сознания, нарушение чувствительности (включая парестезии), тремор, вертиго, повышенное потоотделение, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, диарея (большинство из этих реакций выражены незначительно и не требуют лечения). Поэтому, когда лечение венлафаксином больше не требуется, прекращение приема препарата рекомендуется проводить с постепенным снижением дозы.

Передозировка

Чаще всего случаи передозировки препарата зарегистрированы преимущественно при применении венлафаксина совместно с алкоголем и/или другими лекарственными препаратами.

Симптомы: головокружение, рвота, мидриаз, снижение артериального давления (АД), изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая и желудочковая тахикардия или брадикардия, угнетение сознания (от сонливости до комы), судороги и смерть. С целью снижения риска передозировки рецепты на венлафаксин следует выписывать на минимальное количество препарата, совместимое с надлежащим ведением пациента.

Лечение: общее, поддерживающее, симптоматическое; контроль ЭКГ и функций жизненно важных органов; при риске аспирации рвоту вызывать не рекомендуется. Промывание желудка показано, если проводится вскоре после приема препарата, а также у пациентов с соответствующими симптомами. Прием активированного угля также может снизить всасывание активного вещества. Форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови, как правило, неэффективны. Специфический антидот для венлафаксина неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые неселективные ИМАО

Венлафаксин не следует применять в комбинации с необратимыми неселективными ИМАО (см. *раздел «Противопоказания»*). Прием венлафаксина не следует начинать ранее, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми неселективными ИМАО. Прием венлафаксина необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми неселективными ИМАО.

Обратимый селективный ИМАО-А (моклобемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома совместное назначение венлафаксина и обратимого селективного ИМАО, такого как моклобемид, не рекомендуется (см. *раздел «Противопоказания»*). Перерыв между началом лечения венлафаксином и предшествующим лечением обратимым ИМАО может быть менее 14 дней. Рекомендуется прекратить прием венлафаксина как минимум за 7 дней до начала лечения обратимыми ИМАО.

Обратимый неселективный ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неселективным ИМАО. Данный препарат не следует назначать пациентам, принимающим венлафаксин (см. *раздел «Противопоказания»*).

Сообщалось о развитии тяжелых нежелательных реакций у пациентов, недавно прекративших прием ИМАО и начавших принимать венлафаксин, а также прекративших лечение венлафаксином незадолго до начала лечения ИМАО. Эти реакции включают тремор, миоклонию, потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение лица, головокружение и гипертермию с признаками, сходными со злокачественным нейролептическим синдромом, а также судороги и смерть (см. *раздел «Побочное действие»*).

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином возможно возникновение серотонинового синдрома (см.

раздел «Особые указания»), потенциально жизнеугрожающего состояния, особенно при совместном применении с другими препаратами, которые оказывают действие на серотонинергическую нейромедиаторную систему (в т.ч. триптаны, СИОЗС, СИОЗН, литий, сибутрамин, трамадол или зверобой продырявленный [Hypericum perforatum]), с лекарственными препаратами, нарушающими метаболизм серотонина (такими как ИМАО, например, метиленовый синий), или с предшественниками серотонина (такими как добавки, содержащие триптофан). Если одновременное лечение венлафаксином и СИОЗС, СИОЗН или агонистами серотониновых рецепторов (триптан) клинически оправдано, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно в начале лечения или во время увеличения дозы препарата. Совместное назначение венлафаксина и предшественников серотонина (например, добавок, содержащих триптофан) не рекомендуется.

Вещества, действующие на ЦНС

Риск совместного применения венлафаксина и других препаратов, действующих на ЦНС, систематически не оценивался. Поэтому при приеме венлафаксина в комбинации с другими веществами, действующими на ЦНС, рекомендуется соблюдать осторожность.

Этанол

Показано, что венлафаксин не усиливает вызванные этанолом нарушения умственных и двигательных функций. Тем не менее, как и при применении других препаратов, влияющих на ЦНС, пациентам не рекомендуется употребление алкогольных напитков во время терапии венлафаксином.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Риск удлинения корригированного интервала QT и/или развития желудочковой аритмии (например, желудочковой тахикардии по типу «пируэт») повышается при одновременном применении других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT. Следует избегать одновременного применения таких препаратов с препаратом Воксемель. Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT:

- антиартмические препараты класса Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин);
- некоторые макролиды (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые антибиотики хинолонового ряда (например, моксифлоксацин).

Приведенный выше список не является исчерпывающим, и следует избегать применения других препаратов, способствующих удлинению интервала QT.

Влияние других лекарственных препаратов на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4)

Фармакокинетическое исследование кетоконазола у быстрых (БМ) и медленных метаболизаторов (ММ) изофермента CYP2D6 показало увеличение AUC венлафаксина (70 % и 21 % для ММ и БМ изофермента CYP2D6 соответственно) и *О*-десметилвенлафаксина (33 % и 3 % для ММ и БМ изофермента CYP2D6 соответственно) после приема кетоконазола.

Совместное применение *ингибиторов изофермента CYP3A4* (например, атазанавира, кларитромицина, итраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина может повысить концентрацию венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Поэтому, если лечение пациента включает совместное применение ингибитора изофермента CYP3A4 и венлафаксина, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные препараты

Литий

При совместном применении венлафаксина и лития возможно развитие серотонинового синдрома (см. *подраздел «Серотониновый синдром»*).

Диазепам

Венлафаксин не изменяет фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита десметилдиазепама. Диазепам не влияет на фармакокинетику венлафаксина или *О*-десметилвенлафаксина. Данных о

фармакокинетическом и/или фармакодинамическом взаимодействии венлафаксина с другими бензодиазепинами нет.

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-дезипрамина 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 одновременном назначении венлафаксина и имипрамина.

Галоперидол

Фармакокинетическое исследование галоперидола показало 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, получавших лечение одновременно галоперидолом и венлафаксином. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Рисперидон

Венлафаксин повышал AUC рисперидона на 50 %, но значимо не изменял фармакокинетический профиль общих активных компонентов (рисперидон плюс 9-гидроксирисперидон). Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Метопролол

В исследовании фармакокинетического взаимодействия венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в результате совместного применения обоих лекарственных препаратов 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 этих данных для пациентов, страдающих гипертензией, неизвестна. Метопролол не изменяет фармакокинетический

профиль венлафаксина или его активного метаболита О-десметилвенлафаксина. При одновременном назначении венлафаксина и метопролола следует соблюдать осторожность.

Индинавир

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

Особые указания

Прекращение лечения

После прекращения лечения, особенно резкого, часто наблюдается синдром отмены. В клинических исследованиях нежелательные явления, наблюдавшиеся после отмены лечения (при снижении дозы и после снижения), имели место примерно у 31 % пациентов, получавших лечение венлафаксином, и 17 % пациентов, получавших плацебо.

Риск синдрома отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе от длительности лечения и применяемых доз, а также скорости снижения дозы. Наиболее частыми реакциями являются 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. Обычно эти симптомы легкой или средней степени тяжести, тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Как правило, симптомы проявляются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но в очень редких случаях сообщалось о развитии подобных симптомов у пациентов, которые случайно пропустили прием дозы препарата. Обычно это самоограничивающиеся симптомы, которые разрешаются, как правило, в течение 2 недель, однако у некоторых пациентов они могут сохраняться более длительное время (2-3 месяца или более). Поэтому при прекращении лечения рекомендуется

постепенно снижать дозу венлафаксина в течение нескольких недель или месяцев в соответствии с потребностями пациента.

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином возможно возникновение серотонинового синдрома, потенциально жизнеугрожающего состояния, особенно при совместном применении с другими серотонинергическими средствами (включая СИОЗС, СИОЗН и триптаны, препараты лития, сибутрамин, препараты Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), с препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина, такими как ингибиторы МАО (например, метиленовый синий), с антипсихотическими препаратами или другими антагонистами допамина.

К симптомам серотонинового синдрома могут относиться изменения психического статуса (например, возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативная нестабильность (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нейромышечные отклонения (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея). Наиболее тяжелая форма серотонинового синдрома может иметь сходство со злокачественным нейролептическим синдромом, который включает гипертермию, ригидность мышц, вегетативную нестабильность с возможными быстрыми колебаниями жизненно важных функций, а также изменение психического состояния.

Назначение венлафаксина возможно не ранее 14 дней с момента прекращения терапии ингибиторами МАО и должно быть прекращено не менее чем за 7 дней до начала приема любого ингибитора МАО (возможно развитие или усиление головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, гиперемии кожных покровов, тремора, миоклонуса, гипертермии, признаков,

сходных со злокачественным нейролептическим синдромом, судорог, вплоть до смертельного исхода).

Если одновременное лечение венлафаксином и другими препаратами, которые могут влиять на серотонинергическую и/или допаминергическую нейромедиаторные системы, клинически оправдано, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно в начале лечения или во время увеличения дозы препарата.

Совместное назначение венлафаксина и предшественников серотонина (например, добавок, содержащих триптофан) не рекомендуется.

Суицидальные мысли и суицидальное поведение

Депрессия сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с суицидом). Этот риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Поскольку улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель лечения или дольше, необходимо тщательное наблюдение пациентов до появления признаков улучшения. Клинический опыт свидетельствует о возможном повышении риска суицида на ранних стадиях лечения.

Известно, что у пациентов с суицидальными событиями в анамнезе, а также у пациентов, у которых в значительной степени проявлялась суицидальная направленность мышления до начала лечения, имеется больший риск возникновения суицидальных мыслей и попыток суицида; во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессивных препаратов у взрослых пациентов с психиатрическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет, принимавших антидепрессанты, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо.

Во время медикаментозного лечения необходимо тщательное наблюдение пациентов, в частности, пациентов с высоким риском, особенно в начале лечения и при изменении дозы. Пациентов (и их опекунов) следует

предупреждать о необходимости наблюдения для выявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, необычных изменений в поведении, а также о необходимости обратиться за медицинской помощью при наличии данных симптомов.

Артериальное давление

При приеме венлафаксина часто регистрируется дозозависимое повышение артериального давления. За время пострегистрационного применения препарата сообщалось о нескольких случаях тяжелого повышения артериального давления, требующего немедленного лечения. До начала лечения венлафаксином все пациенты должны проходить тщательное обследование с целью выявления повышенного артериального давления, а ранее существовавшая гипертензия должна быть под контролем. После начала лечения, а также после увеличения дозы необходим периодический контроль артериального давления. У пациентов, у которых основное заболевание может ухудшиться при повышении артериального давления, например, у пациентов с сердечной недостаточностью, следует соблюдать осторожность.

Частота сердечных сокращений

Во время приема препарата возможно повышение частоты сердечных сокращений, в особенности при назначении более высоких доз. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, основные заболевания которых могут ухудшиться на фоне повышения частоты сердечных сокращений или на фоне повышенного артериального давления.

Заболевания сердца и риск аритмий

Применение венлафаксина у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих декомпенсированной сердечной недостаточностью, не изучалось. Поэтому у таких пациентов препарат следует применять с осторожностью.

За время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях удлинения интервала QT, желудочковой тахикардии по типу «пируэт», сердечной аритмии и летального исхода, особенно при передозировке или у

пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT или желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Прежде, чем назначать венлафаксин пациентам с высоким риском серьезных сердечных аритмий или удлинения интервла QT, необходимо оценить соотношение пользы и риска.

Мания/гипомания

У пациентов с аффективными расстройствами на фоне приема антидепрессантов, в том числе венлафаксина, могут возникнуть гипоманиакальные или маниакальные состояния. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин следует назначать с осторожностью пациентам с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

Закрытоугольная глаукома

Во время лечения возможно возникновение мидриаза. Рекомендуется контролировать внутриглазное давление у пациентов, склонных к его повышению или с закрытоугольной глаукомой.

Судороги

На фоне лечения венлафаксином могут возникнуть судороги. Как и все остальные антидепрессанты, следует с осторожностью применять препарат Воксемель у пациентов с судорогами в анамнезе. При назначении препарата необходимо тщательно контролировать состояние пациента; следует прекратить лечение при развитии у пациента эпилептического припадка.

Аномальное кровотечение

Лекарственные препараты, которые ингибируют обратный захват серотонина, могут способствовать снижению функции тромбоцитов. Кровотечения, связанные с применением СИОЗС и СОЗН, варьируют от экхимозов, гематом, носовых кровотечений и петехий до желудочно-кишечных и жизнеугрожающих кровотечений. Риск развития кровотечений может повышаться при применении венлафаксина. 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.

Холестерин в сыворотке крови

Клинически значимое повышение уровня холестерина сыворотки крови отмечено у 5,3 % пациентов, получающих венлафаксин, и у 0,0 % пациентов, получающих плацебо на протяжении не менее 3 месяцев в рамках плацебо-контролируемых клинических исследований. Поэтому при длительном приеме препарата целесообразно проводить контроль уровня холестерина сыворотки крови.

Агрессия

У небольшого числа пациентов, принимающих антидепрессанты, в том числе венлафаксин, может наблюдаться агрессия. Агрессия отмечалась в начале лечения, при изменении дозы и прекращении лечения. Так же, как и другие антидепрессанты, венлафаксин следует с осторожностью применять у пациентов с эпизодами агрессии в анамнезе.

Совместное применение с препаратами для снижения массы тела

Безопасность и эффективность применения венлафаксина совместно с препаратами для снижения массы тела, в том числе фентермином, не установлены. Совместное применение венлафаксина и препаратов для снижения массы тела не рекомендуется. Снижение массы тела не является показанием для применения венлафаксина как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Гипонатриемия

На фоне лечения у пациентов с гиповолемией или у обезвоженных пациентов (в том числе пожилых пациентов или принимающих диуретики) может развиться гипонатриемия и/или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Акатизия/психомоторное беспокойство

Применение венлафаксина связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным и причиняющим страдание беспокойством и

потребностью двигаться, часто в сочетании с неспособностью сидеть или стоять спокойно. Развитие акатизии наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов с подобными симптомами повышение дозы может иметь неблагоприятный эффект.

Сухость слизистой оболочки полости рта

Сухость слизистой оболочки полости рта отмечается у 10 % пациентов, получающих лечение венлафаксином. Это может повысить риск развития кариеса; пациентам необходимо сообщить о важности гигиены зубов.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом лечение СИОЗС или венлафаксином может повлиять на гликемический профиль. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или противодиабетических препаратов.

Влияние на результаты лабораторных тестов на наркотики

Сообщалось о ложноположительных результатах иммунологического скрининга мочи на фенциклидин (ФЦД) и амфетамин у пациентов, принимавших венлафаксин. Это случалось из-за низкой специфичности скринингового исследования. Ложноположительные результаты исследования могут быть зарегистрированы в течение нескольких дней после прекращения лечения венлафаксином. Подтверждающие тесты, такие как газовая хроматография/масс-спектрометрия, позволят отличить венлафаксин от ФЦД и амфетамина.

Для уменьшения вероятности передозировки в начале терапии пациенту необходимо выдавать минимальное количество препарата.

Во время лечения рекомендуется воздерживаться от приема этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Форма выпуска

Капсулы пролонгированного действия, 37,5 мг, 75 мг, 150 мг

По 7 или 10 капсул в ПВХ/ПВДХ/Al-блистеры.

По 3 блистера по 10 капсул или по 4 или 8 блистеров по 7 капсул помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Произведено: Сандоз Прайвит Лимитед, Объекты №8 А/2 и 8-В, Промышленная зона ТТС, Калве Блок, Виллидж Дигхе, Нави Мумбаи - 400 708, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»
_____
Слизкова К.Ш.