МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭФЕВЕЛОН

Регистрационный номер и дата:

Торговое название препарата: ЭФЕВЕЛОН

Международное непатентованное название: венлафаксин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав:

Активное вещество: венлафаксина гидрохлорид 28,28; 42,42; 56,56 или 84,84 мг в пересчете на 25; 37,5; 50 или 75 мг венлафаксина.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 18,33/27,5/36,67/55,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 45,89/68,83/91,77/137,66 мг, натрия кроскармеллоза 3,0/4,5/6,0/9,0 мг, повидон К30 4,0/6,0/8,0/12,0 мг, магния стеарат 0,5/0,75/1,0/1,5 мг;

Плёночное покрытие: опадрай 03В23319 оранжевый (гипромеллоза 1,875/2,813/3,75/5,625 мг, титана диоксид 0,908/1,362/1,815/2,725 мг, макрогол/PEG 400 – 0,188/0,282/0,375/0,563 мг, краситель «закатный желтый» FCF 0,03/0,045/0,06/0,09 мг) – 3,0/4,5/6,0/9,0 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, оранжевого цвета с маркировкой с одной стороны - «V1» для таблеток 25 мг, «V2» для таблеток 37,5 мг, «V3» для таблеток 50 мг; таблетки с дозировкой 75 мг с рисками с обеих сторон, боковыми рисками и маркировкой «V» с одной стороны риски и «4» с другой стороны риски.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX16

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Венлафаксин – антидепрессант химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является смесью двух активных энантомеров.

Механизм антидепрессивного воздействия препарата связан с его способностью потенциировать передачу нервного импульса в центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI) и слабыми ингибиторами обратного захвата допамина. Кроме того, венлафаксин и ОДВ снижают бета-адренергическую реактивность как после однократного введения, так и при постоянном приёме. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров.

Венлафаксин не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H1) и α_1-адренергическим рецепторам головного мозга. Венлафаксин не подавляет активность моноаминоксидазы (МАО). Не обладает сродством к опиатным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или N-метил-d-аспартатным (NMDA) рецепторам.

Фармакокинетика

Венлафаксин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. После однократного приема 25 - 150 мг, максимальная концентрация в плазме крови достигает 33 - 172 нг/мл в течение приблизительно 2,4 часов. Подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. Его основной метаболит - О-десметилвенлафаксин (ОДВ). Период полувыведения венлафаксина и ОДВ составляет соответственно 5 и 11 часов. Максимальная концентрация ОДВ в плазме крови 61-325 нг/мл достигается приблизительно через 4,3 часов после введения. Связывание венлафаксина и ОДВ с белками плазмы крови составляет соответственно 27% и 30%. ОДВ и другие метаболиты, а также неметаболизированный венлафаксин, выделяются почками. При многократном введении равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней. В диапазоне суточных доз 75-450 мг, венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику. После приема препарата во время еды, время достижения максимальной концентрации в плазме крови увеличивается на 20 - 30 минут, однако величины максимальной концентрации и абсорбции не изменяются.

У больных с циррозом печени концентрации в плазме крови венлафаксина и ОДВ повышены, а скорость их выведения снижена. При умеренной или тяжелой почечной недостаточности общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижается, а период

полувыведения удлиняется. Снижение общего клиренса, в основном, наблюдается у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин.

Возраст и пол пациента не влияют на фармакокинетику препарата.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение депрессий и профилактика рецидивов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность;
- Одновременный приём ингибиторов МАО (смотри раздел «Взаимодействие»);
- Тяжёлые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 10 мл/мин);
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны);
- Установленная беременность или подозрение на беременность;
- Период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, тахикардия, судорожный синдром в анамнезе, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Безопасность применения венлафаксина при беременности не доказана, поэтому применение во время беременности (или предполагаемой беременности) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об этом до начала лечения и должны немедленно обратиться к врачу в случае наступления беременности или планирования беременности в период лечения препаратом.

Венлафаксин и его метаболит (ОДВ) выделяются в грудное молоко. Безопасность этих веществ для новорожденных детей не доказана, поэтому прием венлафаксина во время грудного вскармливания не рекомендуется.

При необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Если лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного могут возникнуть симптомы отмены препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь, желательно в одно и тоже время, во время приема пищи, таблетки не разжевывают и запивают жидкостью.

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в два приема (по 37,5 мг) ежедневно. Рекомендуемая дозировка при депрессии средней степени тяжести – 225 мг/сут в 3 приема. При необходимости дозировку можно увеличивать с интервалами не менее 4 дней на 75 мг/сут. Если после нескольких недель лечения не наблюдается значительного улучшения, суточную дозу можно повысить до 150 мг (2 х 75 мг в день). Если, по мнению врача, необходима более высокая доза (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг в два приема (2 х 75 мг в день). После этого суточную дозу можно увеличивать на 75 мг каждые 2-3 дня до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза препарата Эфевелон составляет 375 мг. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов:

Поддерживающее лечение может продолжаться 6 месяцев и более. Назначаются минимальные эффективные дозы, применявшиеся при лечении депрессивного эпизода.

Почечная недостаточность: при легкой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 30 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной почечной недостаточности (СКФ 10 - 30 мл/мин) дозу следует снизить на 25 - 50%. В связи с удлинением периода полувыведения венлафаксина и его активного метаболита (ОДВ), таким пациентам следует принимать всю дозу один раз в день. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин), поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют. Пациенты на гемодиализе могут получать 50% обычной суточной дозы венлафаксина после завершения гемодиализа.

Печеночная недостаточность: при легкой печеночной недостаточности (протромбиновое время (ПВ) менее 14 сек) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной

печеночной недостаточности (ПВ от 14 до 18 сек) дозу следует снизить на 50%. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой печеночной недостаточности, поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют.

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 осторожность, например, в связи с возможностью нарушения функции почек. Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Прекращение приема препарата:

По окончании приема препарата Эфевелон рекомендуется постепенно снижать дозировку препарата, по крайней мере, в течение недели и наблюдать за состоянием пациента для того, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата (см. ниже).

Период, требуемый для полного прекращения приема препарата, зависит от его дозировки, длительности курса лечения и индивидуальных особенностей пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Большинство перечисленных ниже побочных эффектов зависят от дозы. При длительном лечении тяжесть и частота большинства этих эффектов снижается, причем не возникает необходимость отмены терапии.

В порядке снижения частоты: частые ≥ 1%, нечастые ≥ 0,1% - < 1%, редкие ≥ 0,01% - < 0,1%, очень редкие < 0,01%.

Общие симптомы: слабость, повышенная утомляемость.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, запор, тошнота, рвота, сухость во рту, редко гепатит.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня холестерина сыворотки крови, снижение веса тела; нечастые: изменение лабораторных проб функции печени, гипонатриемия, синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, гиперемия кожных покровов; нечастые: постуральная гипотензия, тахикардия.

Со стороны нервной системы: необычные сновидения, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость, парестезии, ступор, повышение мышечного тонуса, тремор; нечастые: апатия, галлюцинации, спазмы мышц, серотониновый синдром; редкие: эпилептические припадки, маниакальные реакции, а также симптомы, напоминающие злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Со стороны мочеполовой системы: нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия, дизурические расстройства (в основном - затруднения в начале мочеиспускания); нечастые: снижение либидо, меноррагия, задержка мочи.

Со стороны органов чувств: нарушения аккомодации, мидриаз, нарушение зрения; нечастые: нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны кожных покровов: потливость; нечастые: реакции светочувствительности; редкие: многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны системы кроветворения: нечастые: кровоизлияния в кожу (экхимозы) и слизистые оболочки, тромбоцитопения; редкие: удлинение времени кровотечения.

Реакции гиперчувствительности: нечастые: кожная сыпь; очень редкие: анафилактические реакции.

После резкой отмены венлафаксина или снижения его дозы могут наблюдаться: утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, понос, бессонница, тревога, повышенная раздражительность, дезориентация, гипомания, парестезии, потливость. Эти симптомы обычно слабо выражены и проходят без лечения. Из-за вероятности возникновения этих симптомов очень важно постепенно снижать дозу препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая или желудочковая тахикардия, брадикардия, гипотензия, судорожные состояния, изменение сознания (снижение уровня бодрствования). При передозировке венлафаксина при одновременном приеме с алкоголем и/или другими психотропными препаратами, сообщалось о смертельном исходе.

Лечение: симптоматическое. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхания и кровообращения). Назначение активированного угля для снижения всасывания препарата. Не рекомендуется вызывать рвоту в связи с опасностью аспирации. Венлафаксин и ОДВ не выводятся при диализе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и венлафаксина противопоказано. Прием препарата Эфевелон можно начинать не менее чем через 14 дней после окончания терапии ингибиторами МАО. Если применялся обратимый ингибитор

МАО (моклобемид), этот интервал может быть короче (24 часа). Терапию ингибиторами МАО можно начинать не менее чем через 7 дней после отмены препарата Эфевелон.

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику *лития.*

При одновременном применении с *имипрамином* фармакокинетика венлафаксина и его метаболита О-дезметилвенлафаксина (ОДВ) не изменяется.

Галоперидол: эффект последнего может усиливаться из-за повышения уровня препарата в крови при совместном применении.

При одновременном применении с *диазепамом* фармакокинетика препаратов и их основных метаболитов, существенно не изменяются. Также не обнаружено влияния на психомоторные и психометрические эффекты диазепама.

При одновременном применении с *клозапином* может наблюдаться повышение его уровня в плазме крови и развитие побочных эффектов (например, эпилептических припадков).

При одновременном применении с *рисперидоном* (несмотря на увеличение AUC рисперидона) фармакокинетика суммы активных компонентов (рисперидона и его активного метаболита) существенно не изменялась.

Усиливает влияние алкоголя на психомоторные реакции.

На фоне приема венлафаксина следует соблюдать особую осторожность при *электросудорожной терапии*, так как опыт применения венлафаксина в этих условиях отсутствует.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментами цитохрома Р 450:

Фермент CYP2D6 системы цитохрома Р 450 преобразует венлафаксин в активный метаболит ОДВ. В отличие от многих других антидепрессантов, дозу венлафаксина можно не снижать при одновременном введении с препаратами, подавляющими активность CYP2D6, или у пациентов с генетически обусловленным снижением активности CYP2D6, поскольку суммарная концентрация активного вещества и метаболита (венлафаксина и ОДВ) при этом не изменится.

Основной путь выведения венлафаксина включает метаболизм с участием CYP2D6 и CYP3A4; поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении венлафаксина в сочетании с лекарственными препаратами, угнетающими оба эти фермента. Такие лекарственные взаимодействия еще не исследованы.

Венлафаксин - относительно слабый ингибитор CYP2D6 и не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4; поэтому не следует ожидать его взаимодействия с другими препаратами, в метаболизме которых участвуют эти печеночные ферменты.

Циметидин подавляет метаболизм "первого прохождения" венлафаксина и не оказывает

влияние на фармакокинетику О-десметилвенлафаксина. У большинства пациентов ожидается лишь незначительное повышение общей фармакологической активности венлафаксина и О-десметилвенлафаксина (более выражено у пожилых пациентов и при нарушении функции печени).

Клинически значимые взаимодействия венлафаксина с *антигипертензивными (в том числе бета-блокаторами, ингибиторами АПФ и диуретиками) и противодиабетическими препаратами* не обнаружены.

Лекарственные препараты, связанные с белками плазмы крови: связывание с белками плазмы составляет 27% для венлафаксина и 30% для ОДВ. Поэтому венлафаксин не влияет на концентрацию лекарственных средств в плазме крови, обладающих высокой степенью связывания с белками.

При одновременном приеме с *варфарином*, может усиливаться антикоагулянтный эффект последнего.

При одновременном приеме с *индинавиром* изменяется фармакокинетика индинавира (с 28%-ным уменьшением площади под кривой AUC и 36%-ным снижением максимальной концентрации Cmax), а фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не изменяется. Однако клиническое значение этого эффекта неизвестно.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Отмена препарата Эфевелон: Как и при лечении другими антидепрессантами, резкое прекращение терапии венлафаксином - особенно после высоких доз препарата - может вызвать симптомы отмены, в связи с чем рекомендуется перед отменой препарата постепенно снизить его дозу. Длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента.

При назначении препарата Эфевелон больным с непереносимостью лактозы, следует учитывать содержание лактозы (56,62 мг в каждой таблетке 25 мг; 84,93 мг в каждой таблетке 37,5 мг; 113,24 мг в каждой таблетке 50 мг, 169,86 мг в каждой таблетке 75 мг).

У больных с депрессивными расстройствами перед началом любой лекарственной терапии следует учитывать вероятность суицидальных попыток. Поэтому для снижения риска передозировки начальная доза препарата должна быть по возможности низкой, а пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

У пациентов с аффективными расстройствами при лечении антидепрессантами, в том числе венлафаксином, могут возникать гипоманиакальные или маниакальные состояния.

Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен назначаться с осторожностью больным с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен назначаться с осторожностью больным с эпилептическими припадками в анамнезе. Лечение венлафаксином должно быть прервано при возникновении эпилептических припадков.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении сыпи, уртикарных элементов или других аллергических реакций.

У некоторых больных во время приема венлафаксина отмечено дозозависимое повышение артериального давления, в связи с чем, рекомендуется регулярный контроль артериального давления, особенно в период уточнения или повышения дозировки.

Может произойти повышение частоты сердечного ритма, особенно во время приема высоких доз. Рекомендуется осторожность при тахиаритмии.

Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения и нарушения чувства равновесия.

Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин может повысить риск кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки. При лечении больных, предрасположенных к таким состояниям, необходима осторожность.

Во время приема препарата может наблюдаться мидриаз, в связи с чем рекомендуется контроль внутриглазного давления у больных, склонных к его повышению или страдающих закрытоугольной глаукомой.

Нет достаточного количества данных о применении венлафаксина у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и страдающих декомпенсированной сердечной недостаточностью. Таким больным препарат следует назначать с осторожностью.

Проведенные до настоящего времени клинические испытания не выявили толерантности к венлафаксину или зависимости от него. Несмотря на это, как и при лечении другими препаратами, действующими на центральную нервную систему, врач должен установить тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков злоупотребления препаратом. Тщательный контроль и наблюдение необходимы для пациентов, имеющих в анамнезе такие симптомы.

Женщины детородного возраста должны применять соответствующие методы контрацепции во время приема венлафаксина. Несмотря на то, что венлафаксин не влияет на психомоторные и когнитивные функции, следует учитывать, что любая лекарственная

терапия психоактивными препаратами может снизить способность вынесения суждений, мышления или выполнения двигательных функций. Об этом следует предупредить пациента перед началом лечения. При возникновении таких эффектов степень и длительность ограничений должны быть установлены врачом. Так же не рекомендован приём алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой 25 мг, 37,5 мг, 50 мг и 75 мг. 10 таблеток в блистер. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку. По 10, 30, 60, 100 блистеров вместе с инструкциями по применению в картонную коробку (для стационаров).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом месте при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

АО «АКТАВИС», Рейкьявикурвегур 76-78, П.О. Бокс 420, 222 Хафнарфьердур, Исландия.

*РАСФАСОВЩИК/УПАКОВЩИК

ЗАО „ЗиО-Здоровье"

142103, Россия, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2.

Тел: +7(495) 642-05-42, факс: +7(495) 642-05-43

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО „Актавис"

127018, г. Москва, ул. Сущевский вал, д. 18

Тел.: 644-44-14, факс: 644-24-14

** ЗАО „ЗиО-Здоровье”

142103, Россия, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2.

Тел : +7(495) 642-05-42, факс: +7(495) 642-05-43

* В случае расфасовки/упаковки препарата на предприятии ЗАО „ЗиО-Здоровье” указывают его название, адрес, телефон и факс.
** В случае расфасовки/упаковки препарата на предприятии ЗАО „ЗиО-Здоровье” дополнительно указывают его название, адрес, телефон и факс.

Медицинский директор ООО «Актавис» Кулинченко Н. А.