

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велаксин, 75 мг, капсулы пролонгированного действия

Велаксин, 150 мг, капсулы пролонгированного действия

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венлафаксин.

Велаксин, 75 мг, капсулы пролонгированного действия

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

Велаксин, 150 мг, капсулы пролонгированного действия

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы пролонгированного действия.

Велаксин, 75 мг, капсулы пролонгированного действия

Твердые желатиновые капсулы размера «2», с бесцветным, прозрачным корпусом и крышечкой оранжево-коричневого цвета, содержащие смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха.

Велаксин, 150 мг, капсулы пролонгированного действия

Твердые желатиновые капсулы «0EL», с бесцветным, прозрачным корпусом и крышечкой оранжево-коричневого цвета, содержащие смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение депрессии, профилактика рецидивов;
- лечение генерализованных тревожных расстройств;

- лечение социальных тревожных расстройств;
- лечение панических расстройств, сопровождающихся или нет агорафобией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессия

Рекомендуемая начальная доза - 75 мг 1 раз в день.

Если по мнению врача, необходима более высокая доза препарата (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг 1 раз в день. Впоследствии суточную дозу можно увеличивать на 75 мг с интервалом две недели или больше (но не чаще, чем через 4 дня) до достижения желаемого терапевтического эффекта.

Максимальная суточная доза - 375 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 1 раза в 3 месяца) контролировать эффективность длительной терапии препаратом Велаксин.

Генерализованные тревожные расстройства

Рекомендованная начальная доза венлафаксина пролонгированного действия - 75 мг 1 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 - 225 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать ее следует только после клинической оценки. Необходимо сохранять 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 1 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 - 225 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать ее следует только после клинической оценки. Необходимо сохранять минимальную эффективную дозу.

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

Панические расстройства

Рекомендуется принимать венлафаксин пролонгированного действия в течение 7 дней в дозе 37,5 мг/сутки. Затем дозу следует увеличить до 75 мг/сутки. Пациентам, у которых доза 75 мг/сутки не оказывает терапевтического действия, для получения пользы от препарата дозу можно увеличить до максимальной - 225 мг/сутки. Увеличивать дозу можно с интервалами в 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых неблагоприятных эффектов увеличивать ее следует только после клинической оценки. Необходимо сохранять минимальную эффективную дозу.

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

Перевод пациентов с таблеток венлафаксина на прием препарата в капсулах с пролонгированным высвобождением

Пациентов, принимающих венлафаксин в лекарственной форме таблетки, можно перевести на прием препарата в лекарственной форме капсулы с пролонгированным высвобождением с назначением эквивалентной дозы 1 раз в сутки. Однако может потребоваться индивидуальная корректировка дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 50%. В связи с удлинением периода полувыведения ($T_{1/2}$) венлафаксина и его активного метаболита О-десметилвенлафаксин (ОДВ), таким пациентам следует принимать всю дозу 1 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При легкой печеночной недостаточности (протромбиновое время (ПВ) менее 14 сек) коррекции 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.

Лица пожилого возраста

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.

Дети

Безопасность и эффективность применения венлафаксина у детей и подростков моложе 18 лет не установлена.

Отмена препарата Велаксин

Как и при лечении другими антидепрессантами, резкая отмена приема (особенно высоких доз) венлафаксина может вызвать симптомы отмены (см. разделы 4.4. и 4.8.). Поэтому перед полной отменой препарата рекомендуется постепенное снижение дозы. Если высокие дозы применялись на протяжении более 6 недель, рекомендуется снижать дозы в течение не менее 2 недель. Длительность периода, необходимого для постепенной отмены препарата, зависит от величины дозы, продолжительности терапии и индивидуальной чувствительности пациента.

Способ применения

Препарат Велаксин, капсулы с пролонгированным высвобождением, следует принимать внутрь, 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 1 прием (утром или вечером) каждый раз приблизительно в одно и то же время.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность, к венлафаксину или, любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5.);
- Тяжелые нарушения функции почек и/или печени (СКФ <10 мл/мин, ПВ >18 секунд);
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны);
- Беременность или предполагаемая беременность;
- Период лактации (нет достаточных данных контролируемых исследований).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Недавно перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность (СН), заболевания коронарных артерий, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), в том числе удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, артериальная гипертензия (АГ), тахикардия, судороги 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.

Особые указания

Суицид/суицидальные мысли или клиническое усугубление

Следует помнить о риске суицидальных попыток при лечении пациентов с депрессиями.

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, нанесения себе увечий и суицида (суицидальных действий). Данный риск сохраняется вплоть до полной ремиссии. В первые несколько недель после начала лечения улучшение может отсутствовать, и необходимо тщательно контролировать пациентов вплоть до наступления такого улучшения. Клинический опыт показывает, что на ранних стадиях выздоровления нередко возрастает риск суицида.

Другие психические расстройства, при которых показано применение венлафаксина, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных действий и проявлений. Кроме того, данные состояния могут протекать на фоне большого депрессивного расстройства. Таким образом, при лечении пациентов с другими психическими расстройствами необходимо соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении большого депрессивного расстройства.

Пациенты с наличием явлений, связанных с суицидом в анамнезе, или пациенты с выраженными суицидальными наклонностями до начала лечения подвержены более высокому риску появления суицидальных мыслей или суицидальных попыток, поэтому нуждаются в тщательном контроле во время лечения венлафаксином. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами установил повышенный риск суицидального поведения на фоне применения антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов моложе 25 лет.

Необходимо установить тщательное наблюдение за пациентами, получающими лечение венлафаксином, в особенности подверженных высокому риску, преимущественно в начале лечения или после изменения дозировки. Пациенты (и их попечители) должны быть предупреждены о необходимости контролировать признаки клинического ухудшения, суицидального поведения и необычных изменений поведения и обращаться за медицинской помощью сразу же после появления подобных симптомов.

Для уменьшения риска передозировки препарата Велаксин лечение необходимо начинать с минимально возможной дозы.

Дети

Препарат Велаксин не следует применять у детей и подростков моложе 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (главным образом агрессивность, оппозиционное поведение и раздражение)

наблюдались наиболее часто в ходе клинических исследований у детей и подростков, получавших антидепрессанты, в сравнении с теми, кто получал плацебо. Если по клиническим показаниям принимается решение о назначении препарата, пациент должен находиться под строгим контролем на предмет возникновения суицидальных симптомов. Кроме того, данные о долгосрочной безопасности у детей и подростков в отношении роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития отсутствуют.

Серотониновый синдром

Как и при приеме других серотонинергических препаратов, возможно развитие потенциально угрожающего жизни состояния - серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому (ЗНС), на фоне лечения венлафаксином, в особенности при одновременном применении других серотонинергических препаратов (в том числе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), триптанов, амфетаминов, препаратов лития, сибутрамина, препаратов Зверобоя продырявленного, фентанила и его аналогов, бупренорфина, трамадола, декстрометорфана, тапентадола, петидина, метадона и пентазоцина) вместе с препаратами, нарушающими метаболизм серотонина, например, ингибиторами МАО (включая метиленовый синий), предшественниками серотонина (такими как пищевые добавки триптофана) или нейролептиками и другими антагонистами дофамина (см. разделы 4.3. и 4.5.).

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического состояния (ажитация, галлюцинации, кома), расстройства вегетативной нервной системы (тахикардия, нестабильное артериальное давление (АД), гипертермия), нервно-мышечные нарушения (гиперрефлексия, дискоординация) и/или желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея).

При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть целесообразность снижения дозы или прекращения лечения - в зависимости от тяжести симптомов.

Серотониновый синдром в самой тяжелой форме может быть схож с ЗНС, включая гипертермию, ригидность мышц, расстройства вегетативной нервной системы с потенциальными быстрыми изменениями в показателях жизненно важных функций и изменениями психического состояния.

При наличии клинических показаний к одновременному применению венлафаксина и других лекарственных препаратов, влияющих на серотонинергические и/или дофаминергические нейротрансмиттерные системы, необходимо тщательно контролировать состояние пациента, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, пищевыми добавками триптофана) не рекомендуется.

У небольшого количества пациентов с эмоциональной лабильностью при применении венлафаксина отмечались случаи мании/гипомании. Как и другие антидепрессанты, препарат Велаксин следует с осторожностью применять у пациентов с манией в анамнезе.

Судороги развиваются очень редко. Особое внимание следует уделять пациентам с эпилепсией или синдромом органического поражения головного мозга. При необходимости требуется наблюдение невролога. Осторожность необходима и при одновременном назначении препарата Велаксин и *электросудорожной* терапии.

У пациентов с циррозом печени, с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени тяжести почечный клиренс венлафаксина и его активных метаболитов снижен и удлинён $T_{1/2}$ препарата из плазмы крови. У таких пациентов препарат Велаксин применяют с осторожностью в меньших дозах или с увеличенными интервалами между приемом.

На фоне лечения антидепрессантами, в том числе из группы СИОЗС, изредка может развиваться гипонатриемия. Следует уделять повышенное внимание пациентам пожилого возраста, пациентам, принимающим диуретики, или с признаками обезвоживания. При приеме венлафаксина отмечены редкие случаи гипонатриемии, особенно у пациентов пожилого возраста; состояние пациентов улучшалось после отмены препарата.

В следующих случаях необходим регулярный контроль состояния пациентов:

- при нарушениях мочеиспускания (например, при гипертрофии простаты);
- при закрытоугольной глаукоме;
- при повышенном или низком АД;
- при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как нарушения проводимости, стенокардия напряжения и недавно перенесенный ИМ.

Закрытоугольная глаукома

Возможно возникновение мидриаза на фоне применения венлафаксина. Рекомендован тщательный контроль пациентов с повышенным внутриглазным давлением или пациентов, подверженных риску развития закрытоугольной глаукомы.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении нескольких лекарственных препаратов.

У некоторых пациентов терапия венлафаксином сопровождается повышением АД, которое может сохраняться при длительном приеме препарата. У пациентов, недавно перенесших ИМ, инсульт, страдающих сахарным диабетом, необходим строгий контроль АД во время лечения венлафаксином. Контроль АД рекомендуется проводить у каждого пациента, принимающего венлафаксин. При повышении диастолического АД выше 100 мм рт. ст. необходимо прекратить прием венлафаксина.

В пострегистрационном периоде применения сообщалось о случаях удлинения интервала QTc, желудочковой тахикардии типа «пируэт», желудочковой тахикардии, сердечной аритмии со смертельным исходом на фоне применения венлафаксина, особенно в случае передозировки или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTc/желудочковой тахикардии типа «пируэт». Следует оценивать соотношение «польза - риск» перед назначением венлафаксина пациентам с высоким риском тяжелой сердечной аритмии или удлинения интервала QTc.

При применении венлафаксина, особенно в высоких дозах, может повышаться частота сердечных сокращений (ЧСС). Необходимо соблюдать осторожность при применении венлафаксина у пациентов с тахиаритмиями.

При необходимости длительной терапии венлафаксином необходимо регулярно контролировать концентрацию холестерина в плазме крови. При развитии гиперхолестеринемии следует решить вопрос о необходимости продолжения терапии препаратом Велаксин или о замене его другим антидепрессантом.

При лечении депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза может развиваться переход в маниакальное состояние, который требует быстрой оценки состояния пациента и проводимой терапии.

С осторожностью венлафаксин назначается пациентам, недавно перенесшим ИМ, и/или с нестабильной стенокардией и АГ.

Эффективность и безопасность венлафаксина при одновременном применении с препаратами для снижения массы тела, включая фентермин, не изучались. Одновременное применение венлафаксина с такими препаратами не рекомендуется. Венлафаксин не показан для снижения массы тела как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Патологическое кровотечение

Лекарственные препараты, ингибирующие захват серотонина, могут приводить к снижению функции тромбоцитов. Кровотечения на фоне применения СИОЗС и СИОЗСН варьировались от экхимозов, гематом, носовых кровотечений, петехий до желудочно-кишечных кровотечений и угрожающих жизни кровотечений. Риск развития кровотечений может быть повышен у пациентов, получающих венлафаксин. Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин следует применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к кровотечениям, в том числе у пациентов, получающих антикоагулянты и ингибиторы агрегации тромбоцитов.

СИОЗС/СИОЗСН могут повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6. и 4.8.).

Агрессивное поведение

Агрессивное поведение возможно у небольшого числа пациентов, применяющих антидепрессанты, включая венлафаксин. Данный симптом отмечался после начала лечения, при изменении дозировки и после прекращения лечения.

Подобно другим антидепрессантам, венлафаксин следует применять с осторожностью у пациентов с агрессивным поведением в анамнезе.

Синдром «отмены»

Хорошо известно, что при прекращении приема антидепрессантов возникают симптомы синдрома «отмены», иногда эти симптомы могут быть длительными и тяжелыми. Суицидальное поведение/суицидальные мысли и агрессия наблюдались у пациентов при изменении режима дозирования венлафаксина, а также при его отмене. В связи с этим пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при снижении дозы или в период отмены препарата (см. подразделы *Суицид/суицидальные мысли или клиническое усугубление* и *Агрессивное поведение*).

Синдром «отмены» при прекращении терапии встречается достаточно часто, особенно если лечение было прервано внезапно (см. раздел 4.8.). В ходе клинических

исследований нежелательные явления, отмечавшиеся после прекращения лечения (при снижении дозы и после снижения дозы) отмечались примерно у 31% пациентов, принимавших венлафаксин, и у 17% пациентов, получавших плацебо.

Риск развития синдрома «отмены» может зависеть от нескольких факторов, включая длительность лечения и дозировку препарата, а также скорость снижения дозы. Головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию), нарушение сна (в том числе бессонница и интенсивные сновидения), возбуждение или беспокойство, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, нарушение зрения и гипертензия являются самыми распространенными нежелательными реакциями. В целом данные симптомы носят легкий или умеренный характер, однако у некоторых пациентов они могут быть серьезными.

Данные симптомы, как правило, развиваются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, однако в редких случаях сообщалось о развитии подобных симптомов у пациентов, случайно пропустивших прием очередной дозы. В целом данные симптомы проходят самостоятельно в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут сохраняться в течение более длительного срока (2-3 месяца и дольше). Таким образом, при необходимости прекращения лечения рекомендуется постепенное снижение дозы венлафаксина в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.2.). У некоторых пациентов отмена препарата может занять несколько месяцев или дольше.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение венлафаксина было связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или тревожным двигательным беспокойством и необходимостью двигаться на фоне невозможности сидеть или спокойно стоять. Такое явление чаще всего развивается в течение первых нескольких недель от начала лечения. У пациентов с подобными симптомами повышение дозы препарата Велаксин может привести к неблагоприятным последствиям.

Сексуальная дисфункция

СИОЗС/СИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции. Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись и после прекращения приема СИОЗС/СИОЗСН.

Сухость слизистой оболочки полости рта

Сухость слизистой оболочки полости рта отмечалась у 10% пациентов, получавших венлафаксин. Это может увеличивать риск развития кариеса, поэтому пациенты должны уделять особое внимание гигиене полости рта.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом применение СИОЗС или венлафаксина может приводить к изменению гликемического контроля. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или гипогликемических препаратов для приема внутрь.

Влияние венлафаксина на результаты лабораторных исследований

У пациентов, применявших венлафаксин, отмечались ложноположительные результаты иммуноферментного анализа мочи на фенциклидин и амфетамины. Такой эффект объясняется отсутствием специфичности данных лабораторных исследований. Ложноотрицательные результаты могут быть получены в течение нескольких дней после прекращения применения венлафаксина. Контрольные лабораторные исследования, например, газовая хроматография или масс-спектрометрия позволяют отличить венлафаксин от фенциклидина и амфетамина.

При появлении кожной сыпи, крапивницы или других аллергических реакций необходимо прекратить терапию препаратом Велаксин.

Во время лечения препаратом Велаксин рекомендуется воздерживаться от приема алкоголя.

Содержание натрия

Каждая капсула препарата Велаксин 75 мг содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически не содержит натрия.

Каждая капсула препарата Велаксин 150 мг содержит 36 мг натрия, что соответствует 1,8% рекомендуемой ВОЗ суточной дозы натрия для взрослых (2 г).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Препарат Велаксин нельзя принимать одновременно с *ингибиторами МАО* или в течение 14 дней после их отмены. Перед началом приема ингибиторов МАО после отмены препарата Велаксин должно пройти не менее 7 дней.

Обратимый, неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неселективным ингибитором МАО, и его не следует применять пациентам, получающим лечение венлафаксином.

У пациентов, недавно прекративших применение ингибитора МАО и начавших применение венлафаксина либо недавно прекративших лечение венлафаксином до начала применения ингибитора МАО, отмечались тяжелые побочные реакции. Такие реакции включали тремор, миоклонические судороги, диафореz, тошноту, рвоту, «приливы», головокружение и гипертермию с симптомами, характерными для ЗНС, судороги и летальный исход.

Венлафаксин не оказывает влияния на фармакокинетику *лития*.

Фармакокинетические параметры венлафаксина и ОДВ не изменялись при одновременном применении *дiazепама*. Венлафаксин не влияет на психомоторные или психометрические эффекты *дiazепама*.

Одновременный прием внутрь *галоперидола* при равновесном состоянии венлафаксина приводил к снижению общего почечного клиренса галоперидола, повышению его площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}). $T_{1/2}$ галоперидола оставался без изменений. Механизм этого взаимодействия неизвестен.

Венлафаксин не изменял метаболизм *имипрамина* и его метаболита 2-ОН-имипрамина, несмотря на снижение почечного клиренса 2-гидроксидезипрамина и повышение AUC и C_{max} дезипрамина в плазме крови примерно на 35%.

Циметидин подавлял метаболизм венлафаксина при «первичном прохождении» через печень, но не оказывал значимого влияния на образование или выведение ОДВ, который циркулирует в плазме крови в значительно больших количествах. Поэтому при одновременном применении циметидина и препарата Велаксин не требуется изменения доз. У пациентов с нарушением функции печени и у пациентов пожилого возраста это взаимодействие может быть более выраженным, поэтому им необходимо оставаться под наблюдением при одновременном приеме этих препаратов.

Серотониновый синдром

Как и при приеме других серотонинергических препаратов, на фоне лечения венлафаксином возможно развитие потенциально угрожающего жизни состояния - серотонинового синдрома, прежде всего, при одновременном применении других препаратов, влияющих на систему серотонинергических нейротрансмиттеров (в том

числе триптанов, СИОЗС, СИОЗСН, амфетаминов, лития, сибутрамина, препаратов Зверобоя продырявленного, фентанила и его производных, бупренорфина, трамадола, декстрометорфана, тапентадола, петидина, метадона и пентазоцина), лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм серотонина (например, ингибиторов МАО, включая метиленовый синий) или других предшественников серотонина (таких как пищевые добавки триптофана), или нейролептиков, или других антагонистов дофамина. Если имеются клинические показания к одновременному применению венлафаксина и СИОЗС, СИОЗСН или агониста серотониновых рецепторов (триптан), необходимо тщательно контролировать состояние пациента, в особенности в начале лечения и при повышении дозы препарата Велаксин. Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, пищевыми добавками триптофана) не рекомендуется.

Препараты, воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС)

Риск применения венлафаксина в комбинации с другими препаратами, воздействующими на ЦНС, не был систематически оценен. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении венлафаксина с другими препаратами, воздействующими на ЦНС.

Венлафаксин усиливает влияние *этанола* на психомоторные реакции. Во время применения препарата Велаксин следует избегать употребления алкоголя.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Риск удлинения QTc и/или развития желудочковой аритмии (например, желудочковой тахикардии типа «пируэт») повышается при одновременном применении других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QTc. Одновременного применения таких препаратов следует избегать (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc:

- антиаритмические препараты классов IA и III (хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин);
- некоторые макролиды (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые хинолоны (например, моксифлоксацин).

Вышеперечисленный список не является исчерпывающим, поэтому одновременное применение других отдельных лекарственных препаратов, значимо удлиняющих интервал QT, следует также избегать.

При применении венлафаксина пациентами, принимающими *варфарин*, отмечалось удлинение ПВ и частичного тромбопластинового времени.

При одновременном применении с *рисперидоном* фармакокинетика венлафаксина существенно не изменялась.

Венлафаксин преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP2D6 с образованием ОДВ и изоферментом CYP3A3/4 - до N-десметилвенлафаксина. Нельзя исключить потенциального взаимодействия между венлафаксином и *препаратами, подавляющими активность изофермента CYP2D6*. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Велаксин с этими препаратами (например, хинидин, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, перфеназин, галоперидол, левомепромазин).

При применении венлафаксина следует помнить о полиморфизме изофермента CYP2D6. У пациентов с медленным метаболизмом изофермента CYP2D6 (около 7% европейского населения) следует ожидать более высоких концентраций венлафаксина в плазме крови. Повышенные сывороточные концентрации венлафаксина также могут наблюдаться при одновременном применении *ингибиторов изофермента CYP3A3/4* (например, *атазанавир, нелфинавир, ритонавир, индинавир, саквинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, кларитромицин, эритромицин, телитромицин, верапамил и циметидин*).

Венлафаксин - относительно слабый ингибитор изофермента CYP2D6, не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Метопролол

Одновременное применение венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в исследовании фармакокинетического взаимодействия обоих лекарственных препаратов приводило к увеличению концентрации метопролола в плазме крови примерно на 30-40% без изменения концентрации в плазме крови его активного метаболита, а-гидроксиметопролола. Клиническая значимость таких результатов у пациентов с АГ не установлена. Метопролол не изменял фармакокинетический профиль венлафаксина и его активного метаболита ОДВ. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении венлафаксина и метопролола.

Индинавир

По результатам фармакокинетического исследования взаимодействия венлафаксина и индинавира отмечено снижение AUC и $C_{\max}$ индинавира в плазме крови на 28% и 36% соответственно. Индинавир не оказывал влияния на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ. Клиническая значимость данного взаимодействия неизвестна.

Контрацептивы для приема внутрь

В ходе пострегистрационных исследований сообщалось о случаях незапланированной беременности у пациенток, принимавших контрацептивы для приема внутрь, на фоне лечения венлафаксином. Отсутствовали четкие данные, подтверждающие возникновение беременности в результате лекарственного взаимодействия контрацептивов для приема внутрь с венлафаксином. Исследование взаимодействия с гормональными контрацептивами не проводилось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

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

Лактация

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.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат оказывает влияние на психофизические способности. Также он может ослаблять реакции у некоторых пациентов. Это следует учитывать при управлении транспортными средствами, механизмами и выполнении задач, требующих повышенного внимания.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Очень частыми нежелательными реакциями ($> 1/10$) в клинических исследованиях были тошнота, сухость во рту, головная боль и потливость (в том числе, ночная потливость). Большинство перечисленных ниже нежелательных реакций зависит от принимаемой дозы. При длительном лечении тяжесть и частота большинства нежелательных реакций снижается, причем не возникает необходимости отмены терапии.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены ниже в виде распределения по системно-органным классам, с указанием частоты их возникновения и в порядке уменьшения их серьезности внутри каждой категории.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко - тромбоцитопения;

очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения, панцитопения.

Эндокринные нарушения:

нечасто - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ);

очень редко - повышение концентрации пролактина в плазме крови.

Нарушения метаболизма и питания:

часто - снижение аппетита;

нечасто - гипонатриемия.

Психические нарушения:

очень часто - бессонница, возбуждение;

часто - спутанное состояние сознания, необычные сновидения, тревога, аноргазмия;

нечасто - апатия, галлюцинации, снижение либидо, бруксизм (непроизвольное скрежетание зубами);

редко - мания, гипомания;

очень редко - бред.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто - головная боль, головокружение, сонливость;

часто - повышение мышечного тонуса, парестезия, тремор;

нечасто - обморок, миоклонус, нарушение вкусовых ощущений;

редко - атаксия, нарушения речи, в том числе дизартрия, проявления, напоминающие ЗНС, судорожные припадки, серотониновый синдром;

очень редко - экстрапирамидные расстройства, в том числе дискинезия, дистония, поздняя дискинезия, психомоторное возбуждение/апатия.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто - нарушение аккомодации, миопия, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

часто - учащенное сердцебиение;

нечасто - тахикардия;

очень редко - полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов:

часто - АГ, расширение кровеносных сосудов («приливы» крови);

нечасто - ортостатическая гипотензия.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто - тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, запор;

редко - желудочно-кишечное кровотечение;

очень редко - панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто - обратимое повышение активности печеночных ферментов;

редко - гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - потливость, кожная сыпь, кожный зуд;

нечасто - кровоизлияния в кожу (экхимозы), реакции фоточувствительности, ангионевротический отек, макуло-папулезные высыпания, крапивница;

редко - алопеция, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто - артралгия, миалгия;

нечасто - мышечный спазм;

редко - рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто - нарушения эякуляции, эрекции;

нечасто - нарушение менструального цикла, меноррагия;

редко - галакторея;

частота неизвестна - послеродовое кровотечение*.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто - слабость, утомляемость, боль в животе, повышение температуры тела, озноб;

нечасто - кровоизлияния в слизистые оболочки.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто - снижение массы тела, повышение концентрации холестерина в сыворотке крови;

нечасто - нарушение лабораторных проб функции печени;

редко - удлинение времени кровотечения.

* Эта нежелательная реакция была зарегистрирована для препаратов, относящихся к группе СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4., 4.6.).

Синдром «отмены»

После резкой отмены венлафаксина или снижения его дозы могут наблюдаться: утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, головокружение, диарея, бессонница, беспокойство, тревога, дезориентация, гипомания, парестезии, потливость. Эти симптомы синдрома «отмены» обычно слабо выражены и проходят без лечения. Из-за вероятности возникновения этих симптомов очень важно постепенно снижать дозу препарата (как и любого другого

антидепрессанта), особенно после приема высоких доз. Длительность периода, необходимого для снижения дозы препарата Велаксин, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента.

Дети

У детей наблюдались следующие побочные эффекты: боль в животе, боль в груди, тахикардия, отказ от пищи, снижение веса тела, запор, тошнота, экхимозы, носовое кровотечение, мидриаз, миалгия, головокружение, эмоциональная лабильность, тремор, враждебность и суицидальные мысли.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60)83-00-73, (+374 10)23-08-96, (+374 10)23-16-82

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Симптомы

Изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая или желудочковая тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия, судорожные состояния, угнетение сознания (снижение уровня бодрствования). При передозировке венлафаксина при одновременном приеме с алкоголем и/или другими психотропными препаратами, сообщалось о летальном 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.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики, антидепрессанты, прочие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX16

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Венлафаксин - антидепрессант. По химической структуре его нельзя отнести ни к одному известному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие). Он имеет две активные энантиомерные рацемические формы.

Антидепрессивный эффект венлафаксина связан с усилением нейротрансмиттерной активности в ЦНС. Венлафаксин и его основной метаболит ОДВ являются мощными ИОЗСН и слабо подавляют обратный захват дофамина нейронами. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров. Венлафаксин и ОДВ снижают бета-адренергические реакции.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном приеме внутрь всасывается не менее 92% дозы венлафаксина. Абсолютная биодоступность венлафаксина составляет от 40% до 45%. После приема внутрь $C_{\max}$ венлафаксина и ОДВ в плазме крови достигаются через 2 и 3 часа соответственно. После приема венлафаксина в форме капсул с пролонгированным высвобождением $C_{\max}$ венлафаксина и ОДВ в плазме крови достигались через 5,5 и 9 часов соответственно. При приеме венлафаксина в равных суточных дозах в форме таблеток с немедленным высвобождением или капсул с пролонгированным высвобождением капсулы с пролонгированным высвобождением обеспечивают более медленную скорость всасывания, но такую же ее степень, как и при приеме в форме таблеток с немедленным высвобождением.

Равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней после начала пероральной терапии с многократным приемом препарата.

Прием пищи не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

Венлафаксин и ОДВ в терапевтических концентрациях в минимальной степени связываются с белками плазмы крови (27% и 30% соответственно). Объем

распределения венлафаксина в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет $4,4 \pm 1,6$ л/кг.

Биотрансформация

Венлафаксин активно метаболизируется, прежде всего, до активного метаболита ОДВ.

Венлафаксин преимущественно метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2D6 до образования основного активного метаболита ОДВ и при участии изофермента CYP3A4 - до второстепенного, менее активного, метаболита до N-десметилвенлафаксина. Результаты исследований *in vivo* показывают, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором изофермента CYP2D6 и не ингибировал изоферменты CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Элиминация

Венлафаксин и его метаболиты выводятся преимущественно почками. Приблизительно 87% принятой внутрь дозы венлафаксина обнаруживаются в моче в течение 48 часов в неизменном виде, в виде неконъюгированного ОДВ, конъюгированного ОДВ и других второстепенных неактивных метаболитов. Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение клиренса венлафаксина и ОДВ из плазмы крови в равновесном состоянии составляет $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг соответственно.

Средний $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ из плазмы крови составляет 5 ± 2 и 11 ± 2 часов соответственно

Линейность/нелинейность

Венлафаксин и ОДВ демонстрируют линейную кинетику в диапазоне доз от 75 до 450 мг. в сутки.

Характеристики отдельных групп пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст пациентов не оказывают существенного влияния на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ.

Пациенты с быстрым/медленным метаболизмом изофермента CYP2D6

Концентрация венлафаксина в плазме крови у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 выше, чем у быстрых метаболизаторов. Поскольку общая экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ одинакова у медленных и быстрых метаболизаторов, нет

необходимости в разных схемах дозирования венлафаксина в этих двух группах.

Печеночная недостаточность

У пациентов, относящихся к классу А (нарушение функции печени легкой степени) и классу В (нарушение функции печени средней степени) по классификации Чайлда-Пью, $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ был более длительным, по сравнению с таковым у здоровых лиц. Клиренс венлафаксина и ОДВ после приема внутрь был снижен. Была отмечена значительная степень межиндивидуальной вариабельности. Имеются ограниченные данные у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

У пациентов, находящихся на диализе, $T_{1/2}$ венлафаксина был продлен примерно на 180%, а его клиренс уменьшен примерно на 57%, по сравнению со здоровыми лицами, тогда как $T_{1/2}$ ОДВ был продлен примерно на 142%, а его клиренс уменьшен примерно на 56%. Коррекция дозы необходима пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени и у пациентов, которым требуется гемодиализ (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные отсутствуют.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия хлорид

Этилцеллюлоза

Тальк

Диметикон (Е-1049 39 %)

Калия хлорид

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Камедь ксантановая

Железа оксид желтый

Состав желатиновой капсулы:

Титана диоксид

Железа оксид красный

Железа оксид желтый

Желатин

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы с пролонгированным высвобождением 75 мг, 150 мг.

По 10 или 14 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/ал. фольга. 2 блистера по 14 капсул или 3 блистера по 10 капсул вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (+36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г.

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33.

Электронная почта: egis@egis.kz

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

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.

Телефон: +374-10-574686

Электронная почта: info@egis.am

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002093)-(РГ-RU)

**9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 03.04.2023

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Велаксин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.

V_0003