

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Венлафаксин-АЛСИ, 37,5 мг, таблетки

Венлафаксин-АЛСИ, 75 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Венлафаксин-АЛСИ, 37,5 мг, таблетки

Действующее вещество: венлафаксин.

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

Венлафаксин-АЛСИ, 75 мг, таблетки

Действующее вещество: венлафаксин.

Каждая таблетка содержит 75 мг венлафаксина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской и риской, белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается легкая мраморность.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Депрессия (лечение и профилактика рецидивов) у взрослых пациентов с 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в два приема ежедневно (по 1 таблетке 37,5 мг 2 раза в день).

В зависимости от переносимости и эффективности, доза может быть постепенно увеличена до 150 мг в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 225 мг в сутки. Увеличение дозы на 75 мг в сутки могут быть сделаны с интервалом в 2 недели и более, в случае клинической необходимости, в связи с тяжестью симптомов возможно увеличение дозы в более короткие сроки, но не менее 4 дней. Более высокие дозы (до максимальной суточной дозы в 375 мг в 2–3 приема) требуют стационарного наблюдения пациентов. После

достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимально эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов

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

Нарушения функции почек

При легкой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] более 30 мл/мин/1,73 м²) коррекция режима дозирования не требуется.

При умеренной почечной недостаточности (СКФ 10–30 мл/мин/1,73 м²) 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 сутки. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин/1,73 м²), поскольку достоверные данные о такой терапии отсутствуют. При гемодиализе суточная доза должна быть снижена на 50%, принимать препарат следует после сеанса гемодиализа.

Нарушение функции печени

При легкой степени печеночной недостаточности (протромбиновое время (ПВ) менее 14 с) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной степени печеночной недостаточности (ПВ от 14 до 18 с) суточная доза должна быть снижена на 50% или более. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой печеночной недостаточности, поскольку достоверные данные о такой терапии отсутствуют.

Пожилые пациенты

Пожилым возраст пациента при отсутствии каких-либо острых и хронических заболеваний не требует изменение дозы, однако (как и при назначении других лекарственных препаратов) при лечении пожилых пациентов требуется соблюдать осторожность. Пожилым пациентам следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Отмена препарата

Прекращение приема венлафаксина следует проводить постепенно, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата. При курсе терапии в течение 6 недель и более период постепенной отмены препарата должен быть не менее 2 недель и зависит от дозы, длительности терапии и индивидуальных особенностей пациента.

Дети

Безопасность и эффективность применения венлафаксина у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат принимают во время еды, желательно в одно и тоже время, не разжевывая и запивая жидкостью.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к венлафаксину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5.).
- Тяжелые нарушения функции печени и/или почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и период лактации (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, артериальной гипертензии, аритмии (особенно тахикардии), судорожном синдроме в анамнезе, повышении внутриглазного давления, закрытоугольной глаукоме, маниакальных состояниях в анамнезе, при суицидальных тенденциях, предрасположенности к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, при исходно сниженной массе тела, гипонатриемии, обезвоживании, при одновременном применении с диуретиками или с лекарственными средствами, применяемыми для лечения ожирения.

Особые указания

Суицид и суицидальное поведение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется вплоть до наступления выраженной ремиссии. Поскольку в течение первых нескольких недель терапии или даже большего промежутка времени улучшения может не наблюдаться, до наступления такого улучшения необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами. Согласно накопленному клиническому опыту, риск суицида может увеличиваться на ранних этапах выздоровления.

Пациенты с суицидальными попытками в анамнезе или с высоким уровнем размышления на суицидальные темы до начала терапии в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, за такими пациентами необходимо

осуществлять тщательное наблюдение. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов по сравнению с приемом плацебо у пациентов моложе 25 лет повышен риск суицидального поведения.

Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высоким риском суицида, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на раннем этапе терапии и при коррекции дозы. Пациентов (и лиц, ухаживающих за такими пациентами) следует предупредить о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения и мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении этих симптомов.

У небольшого числа пациентов, принимающих антидепрессанты, в том числе венлафаксин, во время лечения, изменения дозы или прекращения терапии может наблюдаться агрессия. Проведенные до настоящего времени клинические исследования не выявили толерантности к венлафаксину или зависимости от него. Несмотря на это, как при лечении другими препаратами, действующими на центральную нервную систему, врач должен установить тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков злоупотребления препаратом, а также за пациентами, имеющими такие симптомы в анамнезе.

Особые группы пациентов

Венлафаксин не разрешен к применению у детей до 18 лет.

У пациентов с наблюдавшейся ранее агрессией венлафаксин следует применять с осторожностью. У пациентов с аффективными расстройствами, биполярным расстройством при лечении антидепрессантами, в том числе венлафаксином, могут возникать гипоманиакальные и маниакальные состояния. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен с осторожностью применяться у пациентов с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

При терапии венлафаксином могут возникнуть судорожные расстройства. Как и все антидепрессанты, венлафаксин следует применять с осторожностью у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе, за такими пациентами необходимо установить тщательный контроль. Лечение должно быть прекращено при развитии судорог.

Акатизия

Применение венлафаксина может быть связано с развитием акатизии, которая характеризуется неприятным для пациента чувством внутреннего двигательного беспокойства и проявляющийся в неспособности пациента долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения. Это состояние может наблюдаться в начале

лечения и в течение первых недель лечения. У пациентов, у которых появились такие симптомы, увеличение дозы не рекомендуется.

Биполярное расстройство

До начала лечения необходимо определить тех пациентов, которые находятся в группе риска биполярного расстройства. Такая проверка должна включать подробное изучение анамнеза, в том числе семейного, для выявления случаев самоубийства, биполярного расстройства. Следует отметить, что венлафаксин не рекомендован для применения при лечении биполярной депрессии.

Применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Клинический опыт применения венлафаксина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен.

Следует с осторожностью применять у пациентов с такими заболеваниями, при которых действие венлафаксина на гемодинамические показатели и/или метаболизм может быть значимым.

Пациентов следует предупредить о немедленном обращении к врачу по появлении кожной сыпи, уртикарных элементов или других аллергических реакций.

У некоторых пациентов во время применения венлафаксина отмечено дозозависимое повышение артериального давления и/или повышение частоты сердечных сокращений, поэтому рекомендуется регулярный контроль артериального давления и электрокардиограммы (ЭКГ), особенно в период уточнения или повышения дозы венлафаксина. В опыте постмаркетингового применения венлафаксина (при передозировке) были зарегистрированы аритмии с летальным исходом.

Перед началом применения венлафаксина пациентам с высоким риском развития серьезных нарушений сердечного ритма следует оценить соотношение вероятной пользы к возможному риску при применении.

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

Во время применения венлафаксина, особенно в условиях дегидратации или снижения объема циркулирующей крови (в том числе у пожилых пациентов и пациентов, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Во время применения венлафаксина, особенно в условиях дегидратации или снижения объема циркулирующей крови (в том числе у пожилых пациентов и пациентов, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром

неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Венлафаксин не изучен у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Таким пациентам назначать венлафаксин следует с осторожностью.

Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или венлафаксина пациентами с сахарным диабетом может вызывать изменение концентрации глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или гипогликемических средств для приема внутрь.

Во время терапии венлафаксином рекомендуется воздержаться от приема любых алкогольсодержащих напитков.

Безопасность и эффективность применения венлафаксина в комбинации с лекарственными средствами, снижающими массу тела (включая фентермин) установлены не были. Не рекомендуется одновременное применение венлафаксина и лекарственных средств, снижающих массу тела.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время применения венлафаксина.

Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6. и 4.8.).

Разъяснения особых симптомов и состояний, возникновение которых возможно при лечении препаратом

Сухость во рту отмечалась у 10% пациентов, получавших венлафаксин. Это может увеличить риск развития кариеса. Пациенты должны тщательно соблюдать гигиену полости рта. Применение венлафаксина может вызвать развитие акатизии, характеризующейся субъективными неприятными ощущениями или двигательным беспокойством и необходимостью часто двигаться, что нередко сопровождается неспособностью сидеть или стоять на месте. В основном это происходит в течение первых нескольких недель лечения. Повышение дозы у пациентов, у которых развиваются такие симптомы, может вызывать нежелательные последствия.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у 5,3% пациентов было зарегистрировано клинически значимое повышение концентрации холестерина в сыворотке крови. Необходим контроль концентрации холестерина при длительном лечении.

Синдром «отмены»

Во время прекращения лечения распространен синдром «отмены», особенно если это резкое прекращение терапии. Риск развития синдрома «отмены» может зависеть от

нескольких факторов, включая продолжительность лечения, величину терапевтических доз и скорость их снижения. Очень редко сообщается о данных симптомах у пациентов, которые случайно пропустили прием препарата.

Симптомы синдрома «отмены» обычно наступают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. Обычно эти симптомы проходят в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут сохраняться до 2–3 месяцев и более. Рекомендуется постепенно снижать дозу венлафаксина при прекращении приема препарата – в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания.

Серотониновый синдром

Применение венлафаксина, как и других серотонинергических препаратов, может вызвать серотониновый синдром, потенциально опасное для жизни состояние, в особенности при одновременном применении других лекарственных средств, которые могут повлиять на серотонинергические нейромедиаторные системы, таких как, ингибиторы МАО (см. раздел 4.5.).

Симптомы серотонинового синдрома могут включать в себя изменения психического статуса (возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативную неустойчивость (тахикардия, лабильность артериального давления, гипертермия), нервно-мышечные расстройства (гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Венлафаксин не обладает повышенной связью с белками плазмы крови, практически не повышает концентрацию одновременно применяемых лекарственных средств, для которых характерна высокая связь с белками плазмы крови. Клинически значимого взаимодействия с гипотензивными (многих фармакологических групп, в том числе бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками) и гипогликемическими средствами не выявлено. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, влияющими на центральную нервную систему, поскольку комбинации венлафаксина с такими препаратами не изучены.

Ингибиторы МАО

Противопоказано одновременное применение венлафаксина с ингибиторами МАО, а также в течение 14 дней после их отмены (вероятен риск развития тяжелых побочных эффектов вплоть до летального исхода). Терапию ингибиторами МАО можно проводить не менее чем

через 7 дней после отмены венлафаксина. Прием венлафаксина должен быть прекращен, по крайней мере, за 7 дней до начала применения обратимых селективных ингибиторов МАО (моклобемид). Слабо обратимый и неселективный ингибитор МАО линезолид (противомикробное средство) и метиленовый синий (внутривенная лекарственная форма) также не рекомендуются для одновременного применения с венлафаксином.

Серотонинергические средства

Следует с осторожностью относиться к одновременному применению лекарственных средств, которые влияют на серотониновую систему медиаторов, таких как триптаны (суматриптан, золмитриптан и другие), СИОЗС и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (отмечались продолжительные судороги), трициклические антидепрессанты, литий, сибутрамин или фентанил (и его аналоги декстрометорфан, трамадол и другие), а также избытка источников триптофана ввиду усиления потенциального риска возникновения серотонинового синдрома.

Этанол

Во время лечения венлафаксином следует полностью исключить этанол (алкоголь). Этанол усиливает нарушения психомоторных функций, которые может вызывать венлафаксин.

Литий

Препараты лития не оказывают значительного влияния на фармакокинетику венлафаксина.

Диазепам

Не выявлено влияния диазепама, принимаемого внутрь, на фармакокинетику венлафаксина и О-десметилвенлафаксина (ОДВ) и, наоборот, венлафаксин не изменял фармакокинетику диазепама и его метаболита десметилдиазепама. Кроме того, применение обоих этих препаратов не ухудшает психомоторных и психометрических эффектов, вызываемых диазепамом.

Циметидин

Одновременное применение циметидина и венлафаксина проявлялось в задержке метаболизма при «первичном прохождении» венлафаксина через печень. Клиренс венлафаксина при приеме внутрь снижался на 43%, а AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») и максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови данного препарата увеличивалась на 60%. Однако, подобное воздействие не проявлялось в отношении ОДВ. Поскольку общая активность венлафаксина и ОДВ, как ожидается, повысится при этом лишь в малой степени, то коррекции дозы для большинства обычных пациентов не потребуется. Однако пациентам с имеющейся (выявленной) артериальной гипертензией, пожилым пациентам и тем, у кого имеются нарушения функции печени или почек, возможна коррекция дозы венлафаксина.

Галоперидол

В исследовании, где венлафаксин применялся в стадии равновесной концентрации при дозе 150 мг в сутки, наблюдалось снижение общего клиренса галоперидола принятого внутрь на 42% после дозы 2 г; при этом AUC возрастала на 70%, а C_{max} возрастала на 88%, при этом период полувыведения (T_{1/2}) галоперидола не изменялся. Это следует учитывать для правильного выбора дозы галоперидола.

Имипрамин

Венлафаксин не ухудшает фармакокинетику имипрамина и 2-гидроксиимипрамина. Однако AUC, C_{max} и C_{min} (минимальная концентрация) десипрамина (активного метаболита имипрамина) возрастают приблизительно на 35% при одновременном применении с венлафаксином. Возрастает также от 2,5 до 4,5 раз (в зависимости от дозы венлафаксина: 37,5 мг на 12 часов или 75 мг на 12 часов) концентрация 2-гидроксидесипрамина, но клиническое значение данного факта неизвестно.

Метопролол

При одновременном применении метопролола и венлафаксина следует соблюдать осторожность, так как вследствие фармакокинетического взаимодействия концентрация метопролола в плазме крови увеличивается примерно на 30–40%, без изменения концентрации его активного метаболита α-гидроксиметопролола. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена. Метопролол влияет на AUC венлафаксина и ОДВ.

Рisperидон

При одновременном применении с рisperидоном (несмотря на увеличение AUC рisperидона) фармакокинетика пары активных молекул (рisperидона и 9-гидроксириперидона) существенно не меняется при одновременном применении с венлафаксином.

Клозапин

В ходе постмаркетингового изучения венлафаксина установлено, что при одновременном применении с клозапином его концентрация в плазме крови увеличивается. Это проявляется в усилении побочных эффектов клозапина, особенно в отношении возникновения судорог.

Индинавир

При одновременном применении меняется фармакокинетика индинавира (AUC снижается на 28%, C_{max} уменьшается на 36%). У венлафаксина изменения фармакокинетики не наблюдается. Клиническое значение этого факта неизвестно.

Кетоконазол

Исследования фармакокинетики при одновременном применении с кетоконазолом показало повышение плазменных концентраций венлафаксина и ОДВ у здоровых добровольцев, у которых изначальный метаболизм с участием изофермента CYP2D6 является как хорошим (Х-Мет), так и плохим (П-Мет). В частности, C_{max} венлафаксина возрасла на 26% у Х-Мет и на 48% у П-Мет. Значения C_{max} ОДВ возросли на 14% и 29% у добровольцев Х-Мет и П-Мет, соответственно. AUC венлафаксина возрасла на 21% у Х-Мет и на 70% у П-Мет. Значения AUC ОДВ увеличились на 23% и 33% у добровольцев Х-Мет и П-Мет, соответственно.

Средства, влияющие на свертывающую систему крови и функцию тромбоцитов (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и прочие антикоагулянты)

Серотонин, выделяющийся тромбоцитами, играет важную роль в гемостазе (остановке кровотечения). Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют взаимосвязь между приемом психотропных препаратов, которые вмешиваются в обратный захват серотонина, и частотой кровотечений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Эта взаимосвязь усиливается, если одновременно применяются НПВП, препараты ацетилсалициловой кислоты или прочие антикоагулянты. Доказано повышается риск кровотечений при одновременном применении СИОЗС и ИОЗСН (включая венлафаксин) с варфарином. Пациенты, которые принимают варфарин, должны находиться под тщательным контролем протромбинового времени и/или частичного тромбопластинового времени, особенно когда начинается или заканчивается совместное применение с венлафаксином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами на уровне изученного метаболизма с изоферментами системы цитохрома P450

Основные пути метаболизма венлафаксина включают изоферменты CYP2D6 и CYP3A4: первый из них превращает венлафаксин в его активный метаболит ОДВ, а второй является менее важным в метаболизме венлафаксина по сравнению с изоферментом CYP2D6 и образует продукт N-десметилвенлафаксин с низкой фармакологической активностью. Результаты доклинических исследований показали, а затем это было подтверждено клинически, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Поэтому при применении с умеренно подавляющими активность этого изофермента лекарственными средствами (см. выше информацию с имипрамином), или в случае с пациентами с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2D6, коррекции дозы венлафаксина не требуется, так как суммарная концентрация

действующего вещества и активного метаболита (венлафаксина и ОДВ) при этом существенно не меняется. Это положительно характеризует венлафаксин при сравнении с другими антидепрессантами. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с такими ингибиторами изофермента CYP2D6, как хинидин, пароксетин, флуоксетин, галоперидол, перфеназин, левомепромазин, так как в этом случае венлафаксин может потенциально повышать плазменную концентрацию этих субстратов изофермента CYP2D6. В сочетании с лекарственными средствами, угнетающими оба изофермента (CYP2D6 и CYP3A4), требуется соблюдать особую осторожность. Такие лекарственные взаимодействия пока недостаточно изучены, и в этом случае такое сочетание лекарственных средств не рекомендуется.

К тому же венлафаксин не подавляет активность изоферментов CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9, поэтому с такими лекарственными средствами как алпрозолам, кофеин, карбамазепин, диазепам, толбутамид, терфенадин значимого взаимодействия не наблюдается.

Взаимодействие с кетоконазолом описано выше. Аналогичное влияние могут оказать такие ингибиторы изоферментов CYP3A3/4, как итраконазол, ритонавир.

Прочие взаимодействия с различными сопутствующими терапевтическими факторами и пищей

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

Значимого влияния различных видов пищи на всасывание венлафаксина и его последующее превращение в ОДВ не выявлено. Пища (как правило, с высоким содержанием белка, например: твердые сыры, икра рыб, индейка), а также пищевые добавки и фитнес-рационы, являющиеся повышенным источником триптофана, потенциально способствует большей выработке в организме серотонина, что может усиливать побочные серотонинергические эффекты венлафаксина.

Нежелательное фармакодинамическое взаимодействие может иметь место при применении венлафаксина одновременно с лекарственным средством зверобой продырявленный (травой или разного рода препаратами из него), такое сочетание не рекомендуется.

Имеются сообщения о ложноположительных результатах иммунохроматографического экспресс-теста мочи (тест-полоски) на фенциклидин и амфетамины у пациентов, принимающих венлафаксин, причем даже через несколько дней после отмены венлафаксина. Это может быть объяснено недостаточной специфичностью данного теста.

Отличить венлафаксин от фенциклидина и амфетаминов может лишь подтверждающий тест, проведенный в специализированной антидопинговой лаборатории.

По имеющимся на сегодняшний день данным, венлафаксин не проявил себя в качестве препарата, вызывающего лекарственное злоупотребление или пристрастие (как при доклиническом исследовании аффинитета к рецепторам, так и в клинической практике).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не следует назначать венлафаксин беременным и женщинам в период грудного вскармливания, так как безопасность применения венлафаксина не установлена в достаточной степени, ввиду отсутствия адекватно проведенных контролируемых клинических исследований на достаточно большой выборке таких пациенток. Это касается здоровья, как матери, так и, в большей степени, плода/ребенка.

Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об этом до начала терапии, следует немедленно обратиться к врачу в случае подтверждения факта беременности или планирования беременности в период терапии венлафаксином.

На практике встречаются случаи назначения венлафаксина во время беременности и незадолго до родов, когда в конкретной ситуации ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В этих случаях у новорожденных часто наблюдались осложнения, которые требовали: увеличение сроков госпитализации, поддержания дыхания и кормления через зонд. Данные осложнения могут развиваться сразу после родов и характерны также в случае приема других антидепрессантов из группы ИОЗСН или СИОЗС (не содержащих венлафаксин). В подобных случаях сообщалось о следующих клинических симптомах у новорожденных: расстройство функции внешнего дыхания, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности кормления, рвота, гипогликемия, мышечный гипертонус и гипотонус, гиперрефлексия, тремор, дрожание, раздражительность, вялость, постоянный плач, сонливость или бессонница. Подобные нарушения могут свидетельствовать о серотонинергических эффектах венлафаксина. Если венлафаксин применялся во время беременности, и лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного может возникать синдром «отмены». У такого новорожденного следует исключить наличие серотонинового синдрома или злокачественного нейрорептического синдрома. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск персистирующей легочной гипертензии у новорожденных.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Лактация

Венлафаксин и его активный метаболит ОДВ выделяются в грудное молоко.

При необходимости применения венлафаксина в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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.

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, мидриаз, 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 – алоpecia, 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.

*Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект 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 Венлафаксин-АЛСИ, 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 (Росздравнадзор)

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://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Нарушение сознания (от сонливости до комы), агитация, возможна рвота, диарея; тремор, снижение или (слабое) повышение артериального давления, головокружение, мидриаз, судорожные состояния, синусовая или желудочковая тахикардия или брадикардия; изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS).

Пострегистрационный опыт применения венлафаксина указывает, что наиболее часто передозировка венлафаксина происходила при одновременном приеме алкоголя и/или с другими психотропными препаратами. Имеются неоднократные сообщения о летальных исходах.

Опубликованные литературные источники по ретроспективным исследованиям передозировки венлафаксина сообщают, что такой повышенный риск фатальных исходов может быть присущ именно венлафаксину при сравнении его с имеющимися в медицинском обороте антидепрессантами группы СИОЗС, однако этот риск ниже, чем риск, присущий трициклическим антидепрессантам. Результаты эпидемиологических исследований показали, что те пациенты, которые получают терапию венлафаксином, имеют большую отягощенность в отношении риска совершения суицида по сравнению с теми пациентами, которые получают терапию СИОЗС (отличными от венлафаксина). Однако до сих пор остается неясно, до какой степени такие высокие проценты летальных исходов (из-за передозировки венлафаксина) обусловлены токсическими свойствами самого препарата или особыми характеристиками той группы пациентов, которые лечатся венлафаксином. Согласно клиническому опыту, рекомендуется в рецептах на венлафаксин выписывать минимально возможное количество препарата, достаточного лишь до следующего визита пациента, с целью снижения риска намеренной передозировки (см. также раздел 4.4.).

Лечение

Проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхания, кровообращения и ритма сердца). При передозировке рекомендуется немедленное промывание желудка, прием активированного угля для снижения всасывания препарата. Не рекомендуется вызывать рвоту при риске аспирации рвотных масс. Форсированный диурез, гемодиализ, переливание крови неэффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX16

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Венлафаксин – антидепрессант, химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является рацематом двух активных энантиомеров. Венлафаксин и его активный метаболит, Одесметилвенлафаксин (ОДВ), являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН и СИОЗСиН) и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Механизм антидепрессивного действия связан со способностью

венлафаксина усиливать активность нейромедиаторов при передаче нервных импульсов в центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват вышеназванных нейромедиаторов. при этом они не обладают сродством (изучалось *in vitro*) с холинергическими (мускариновыми), гистаминовыми (H_1), α_1 -адренергическими, опиоидными и бензодиазепиновыми рецепторами, не подавляют активность МАО. По ингибированию обратного захвата серотонина венлафаксин уступает СИОЗС.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание из желудочно-кишечного тракта почти полное, около 92% для однократно принятой дозы, количественно не зависит от времени приема пищи.

Распределение

Общая биодоступность – 40–45%, что связано с интенсивным пресистемным метаболизмом в печени. Венлафаксин и ОДВ связываются с белками плазмы крови на 27% и 30%, соответственно; оба выделяются в грудное молоко. В диапазоне суточных доз венлафаксина 75–450 мг сам венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) венлафаксина и ОДВ – 2–3 часа, соответственно, после приема препарата внутрь. В случае приема пролонгированных форм венлафаксина показатели TC_{max} 5,5 и 9 часов, соответственно. $T_{1/2}$ составляет 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа, для венлафаксина и ОДВ, соответственно. Равновесная концентрация в плазме крови для венлафаксина и ОДВ достигается после 3-х дней многократного приема терапевтических доз.

Биотрансформация

Метаболизируется в основном в печени с участием изофермента CYP2D6 до единственного фармакологически активного метаболита (ОДВ), а также до неактивного метаболита N-десметилвенлафаксина. Венлафаксин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4.

Элиминация

Выводится преимущественно почками: примерно 87% принятой однократной дозы выводится почками в течение 48 часов (5% в неизменном виде, 29% в виде неконъюгированного ОДВ, 26% в виде конъюгированного ОДВ, 27% в виде других неактивных метаболитов), а через 72 часа почками выводится 92% препарата.

Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение для плазменного клиренса венлафаксина и ОДВ составляет $1,3 \pm 0,6$ и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг, соответственно; кажущийся $T_{1/2}$ 5 ± 2 и 11 ± 2

часов, соответственно; кажущийся (в равновесном состоянии) объем распределения $7,5 \pm 3,7$ и $5,7 \pm 1,8$ л/кг, соответственно.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов специальной коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с быстрым/медленным метаболизмом изофермента CYP2D6

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 нет необходимости в подборе индивидуальных доз. Несмотря на разнонаправленное изменение концентраций, взятых по отдельности, а именно венлафаксина (повышается) и ОДВ (снижается), сумма площадей под фармакокинетическими кривыми этих двух активных веществ фактически не изменяется из-за снижения активности изофермента CYP2D6, соответственно коррекции дозы не требуется.

Печеночная и почечная недостаточность

У пациентов с печеночной и почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени тяжести метаболизм венлафаксина и выведение ОДВ снижается, повышается $St_{\text{ах}}$ венлафаксина и ОДВ, удлиняется $T_{1/2}$. Снижение общего клиренса венлафаксина наиболее выражено у пациентов при клиренсе креатинина (КК) почками ниже 30 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе ($T_{1/2}$ увеличивается на 180% для венлафаксина и на 142% для ОДВ, а клиренс активных веществ снижается примерно на 57%). Для таких пациентов, особенно на гемодиализе, необходим индивидуальный подбор дозы венлафаксина и контроль показателей кинетики с учетом длительности лечения этим препаратом.

Хотя данные для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени по классификации Чайлд-Пью ограничены, следует учитывать, что индивидуальные вариации показателей фармакокинетики, в частности клиренса препарата и его $T_{1/2}$, носят весьма разнообразный характер, который следует учитывать при назначении венлафаксина таким пациентам.

У пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью (легкие нарушения функции печени) и с классом В по классификации Чайлд-Пью (средние нарушения) $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ удлинен приблизительно в 2 раза по сравнению со здоровыми пациентами, а клиренс снижен более чем наполовину.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Крахмал прежелатинизированный
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)
Тальк
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Электронная почта: info@alsi.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2,
помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Электронная почта: info@alsi.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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