

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Венлафаксин Органика, 37,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Венлафаксин Органика, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венлафаксин.

Венлафаксин Органика, 37,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Венлафаксин Органика, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Венлафаксин Органика показан к применению у взрослых для лечения и для профилактики рецидивов депрессии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в два приема ежедневно (по одной 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 может быть сделано с интервалом в 2 недели и более. В случае клинической необходимости, в связи с тяжестью симптомов возможно увеличение дозы в более короткие

сроки, но интервал должен составлять 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 6 месяцев и более. Назначаются минимальные эффективные дозы, применявшиеся при лечении депрессивного эпизода.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста не требуется изменения дозы при отсутствии каких-либо острых и хронических заболеваний, однако (как и при назначении других лекарственных препаратов) при лечении пациентов пожилого возраста требуется соблюдать осторожность. Пациентам пожилого возраста следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Пациенты с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности легкой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 30 мл/мин/1,73 м²) коррекции режима дозирования не требуется. При почечной недостаточности средней степени (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 О-десметилвенлафаксина (ОДВ), таким пациентам следует принимать всю дозу один раз в сутки.

Не рекомендуется применять препарат Венлафаксин Органика при почечной недостаточности тяжелой степени (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 Венлафаксин Органика следует после сеанса гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Отмена препарата

Прекращение приема препарата Венлафаксин Органика следует проводить постепенно, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата. При применении курсом 6 недель и более, требуемый 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 в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Венлафаксин Органика принимают во время приема пищи, желательно в одно и то же время, не разжевывая и запивая жидкостью.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к венлафаксину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5.);
- тяжелые нарушения функции почек и/или печени (СКФ менее 10 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, ПВ более 18 сек);
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны);
- беременность или предполагаемая беременность;
- период лактации;
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- сердечная недостаточность;
- заболевания коронарных артерий;
- изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), в том числе, удлинение интервала QT;
- нарушения электролитного баланса;
- артериальная гипертензия;
- тахикардия;
- судороги в анамнезе;
- повышение внутриглазного давления;
- закрытоугольная глаукома;
- маниакальное состояние 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 (суицидных 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 Венлафаксин Органика лечение необходимо начинать с минимально возможной дозы.

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, 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 потенциально 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, пищевые добавки триптофана) не рекомендуется.

Мания/гипомания

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

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

Судороги

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 Венлафаксин Органика и электросудорожной терапии.

У пациентов с циррозом печени, с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести почечный клиренс венлафаксина и его активных метаболитов снижен и удлинен средний период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата из плазмы крови. У таких пациентов препарат Венлафаксин Органика применяют с осторожностью в меньших дозах или с увеличенными интервалами между приемом.

Гипонатриемия

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 нижеприведенных случаях необходим регулярный контроль состояния пациентов:

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

Закрытоугольная глаукома

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

Артериальное давление

У некоторых пациентов терапия венлафаксином сопровождается повышением АД, которое может сохраняться при длительном приеме препарата. У пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, 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.

Заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушение ритма сердца

С осторожностью венлафаксин назначается пациентам, недавно перенесшим инфаркт миокарда, и/или с нестабильной стенокардией и артериальной гипертензией.

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 оценить соотношение «польза – риск» перед назначением венлафаксина пациентам с высоким риском тяжелой сердечной аритмии или удлинения интервала QTc.

Частота сердечных сокращений

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

Концентрация холестерина в плазме крови

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

Одновременное применение с препаратами для снижения массы тела

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.

Послеродовое кровотечение

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

Агрессивное поведение

Агрессивное поведение возможно у небольшого числа пациентов, применяющих антидепрессанты, включая венлафаксин. Данный симптом отмечался после начала лечения, при применении 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 довольно 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), нарушения 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 длительным 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 Венлафаксин Органика 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.

Аллергические реакции

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

Алкоголь

Во время лечения препаратом Венлафаксин Органика рекомендуется воздерживаться от приема алкоголя.

Вспомогательные вещества

Препарат Венлафаксин Органика содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией прием этого препарата противопоказан (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Венлафаксин не следует принимать в комбинации с необратимыми неселективными ингибиторами МАО, а интервал между прекращением терапии ингибиторами МАО и началом терапии венлафаксином должен составлять не менее 14 дней. Терапию венлафаксином требуется прекратить не позднее, чем за 7 дней до начала терапии ингибиторами МАО.

Обратимые селективные ингибиторы МАО (мокlobемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома комбинация венлафаксина с обратимыми и селективными ингибиторами МАО, такими как мокlobемид, не рекомендуется. После лечения обратимыми ингибиторами МАО можно сделать интервал менее 14 дней до начала терапии венлафаксином. Рекомендуется прекратить терапию венлафаксином минимум за 7 дней до начала терапии обратимыми ингибиторами МАО.

Обратимые неселективные ингибиторы МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабо обратимым и неселективным ингибитором МАО, и его не следует назначать пациентам, принимающим венлафаксин.

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях у пациентов, которые незадолго до начала приема венлафаксина прекратили терапию ингибиторами МАО и у тех, кто сразу после курса венлафаксина начал курс ингибиторов МАО. Эти побочные эффекты включали тремор, миоклонус, потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение с ощущением жара, головокружение и гипертермию с симптомами, сходными с симптомами злокачественного нейролептического синдрома, а также приступы судорог и летальный исход.

Серотониновый синдром

Как и при применении 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, амфетамина, лития, сибутрамина, бупреноприла, трамадола зверобоя продырявленного, фентанила или его аналогов, 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).

При одновременном лечении венлафаксином и СИОЗС/СИОЗСН или антагонистами рецепторов серотонина, рекомендуется внимательно наблюдать пациента, особенно в начале терапии и при увеличении дозы препарата.

Совместное применение венлафаксина с прекурсорами серотонина, такими как пищевые добавки, содержащие триптофан, не рекомендуется.

Средства, действующие на центральную нервную систему (ЦНС)

Риск применения венлафаксина в комбинации с другими средствами, действующими на ЦНС, не изучался. Во время терапии венлафаксином в сочетании с другими средствами, действующими на ЦНС, следует соблюдать осторожность.

Этанол

Рекомендуется избегать употребления алкоголя во время лечения, учитывая его влияние на ЦНС и возможность клинического ухудшения психических состояний, а также возможность развития нежелательных реакций при взаимодействии с венлафаксином, включая угнетающее действие на ЦНС.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

При совместном применении венлафаксина с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, повышается риск удлинения интервала QT и/или желудочковых аритмий. Следует избегать совместного применения данных препаратов.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, включают в себя:

- антиаритмические препараты классов IA и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некоторые антипсихотики (например, тиоридазин);
- некоторые макролидные антибиотики (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые хинолоновые антибиотики (например, моксифлоксацин).

Приведенный список не является исчерпывающим, поэтому следует избегать приема других известных отдельных лекарственных препаратов, значительно удлиняющих интервал QT.

Влияние других лекарственных препаратов на эффекты венлафаксина

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Фармакокинетическое исследование с кетоконазолом у быстрых и медленных метаболизаторов CYP2D6 показало более высокую площадь под кривой для венлафаксина (70 % и 21 % у медленных и быстрых метаболизаторов, соответственно) и ОДВ (33 % и 23 % у медленных и быстрых метаболизаторов, соответственно) после приема кетоконазола. Совместное применение ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, итраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина может увеличить уровень венлафаксина и ОДВ в крови. Рекомендуется соблюдать осторожность, если терапия пациента включает совместный прием ингибиторов CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на прием других лекарственных препаратов

Лекарственные средства, метаболизируемые изоферментами цитохрома P450

Исследования *in vivo* указывают на то, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не ингибировал CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин) и CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (дiazepam) *in vivo*.

Литий

При одновременном применении венлафаксина с препаратами лития возможно повышение уровня лития в крови, что может вызвать потенциально опасный для жизни серотониновый синдром.

Диазепам

При одновременном применении с диазепамом, фармакокинетика препаратов и их основных метаболитов существенно не изменяется.

Имипрамин

При одновременном применении с имипрамином, фармакокинетика венлафаксина и его метаболита ОДВ не меняется. Венлафаксин не влияет на метаболизм имипрамина и его метаболита 2-гидроксиимипрамина, однако повышает значение площади под фармакокинетической кривой и максимальные концентрации в плазме дезипрамина (основного

метаболита имипрамина), а также снижает почечный клиренс 2-гидроксиэтипипрамина. Клиническое значение этого феномена неизвестно. Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина с имипрамином.

Галоперидол

Венлафаксин на 42 % снижает почечный клиренс галоперидола, при этом значение площади под фармакокинетической кривой и C_{max} увеличиваются на 70 % и 88 %, соответственно. Возможно усиление эффектов галоперидола.

Рisperидон

При одновременном применении с рisperидоном, несмотря на увеличение площади под фармакокинетической кривой препарата, фармакокинетика суммы активных компонентов (рисперидона и его активного метаболита) существенно не изменялась.

Метопролол

Совместный прием венлафаксина и метопролола здоровыми добровольцами в исследовании фармакокинетического взаимодействия двух лекарственных препаратов привел к увеличению концентрации метопролола в плазме крови на 30 – 40 % без изменений концентрации его активного метаболита α -гидроксиметопролола. Клиническая значимость данного результата у пациентов с гипертонией неизвестна. Метопролол не изменил фармакокинетический профиль венлафаксина или его активного метаболита ОДВ. При совместном приеме венлафаксина и метопролола следует соблюдать осторожность.

Индинавир

При одновременном приеме с индинавиром наблюдается уменьшение значения площади под фармакокинетической кривой индинавира на 28 % и снижение его максимальной концентрации в плазме крови на 36 %, при этом фармакокинетические параметры венлафаксина и ОДВ не изменяются. Клиническое значение данного эффекта неизвестно.

Пероральные противозачаточные средства

В постмаркетинговый период применения препарата сообщалось о незапланированных беременностях у пациенток, принимавших пероральные противозачаточные средства во время лечения венлафаксином. Отсутствуют убедительные доказательства того, что эти беременности были результатом лекарственного взаимодействия с венлафаксином. Исследования взаимодействия с гормональными противозачаточными средствами не проводились.

Варфарин

При одновременном применении с варфарином возможно усиление антикоагулянтного эффекта последнего, при этом удлиняется протромбиновое время, выраженное через МНО (международное нормализованное отношение).

Циметидин

Циметидин подавляет метаболизм венлафаксина при «первом прохождении» через печень и не оказывает влияния на фармакокинетику ОДВ. У большинства пациентов ожидается лишь незначительное повышение фармакологической активности венлафаксина и ОДВ (более выражено у пожилых пациентов и при нарушении функции печени). У пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции печени одновременное применение циметидина и венлафаксина должно проводиться под медицинским контролем.

Антигипертензивные и гипогликемические препараты

Не обнаружено клинически значимого взаимодействия венлафаксина с антигипертензивными (в т. ч. с бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками) и гипогликемическими препаратами.

Нельзя исключить потенциального взаимодействия между венлафаксином и *препаратами, подавляющими активность изофермента CYP2D6*. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Венлафаксин Органика с этими препаратами (например, хинидином, пароксетином, флуоксетином, флувоксамином, перфеназином, галоперидолом, левомепромазином).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения венлафаксина при беременности не доказана, поэтому применение при 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 (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН в течение одного 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 лактации 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.

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

Венлафаксин Органика оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

В период лечения следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторной реакции (в том числе вождение автомобиля и управление механизмами).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Классификация частоты развития нежелательных реакций, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто

($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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.

Нечасто: апатия, галлюцинации, 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/акатизия.

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: артериальная гипертензия, 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 в плазме крови.

Редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: повышенное потоотделение, 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.

Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния

Частота неизвестна: послеродовое кровотечение*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: нарушение эякуляции, эрекции, аноргазмия.

Нечасто: нарушение менструального цикла, меноррагия, снижение либидо.

Редко: галакторея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: слабость, утомляемость, боль в животе, повышение температуры, 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 группы СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4., 4.6.).

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

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, повышенное потоотделение. 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 Органика, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента.

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)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножек 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 (дыхание и кровообращение). 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; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX16.

Механизм действия и 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 СИОЗСН и слабо подавляют обратный захват дофамина нейронами. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров. Венлафаксин и ОДВ снижают β -адренергические реакции.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Венлафаксин активно метаболизируется, прежде всего, до активного метаболита ОДВ. $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ из плазмы крови составляет 5 ± 2 и 11 ± 2 часов соответственно. Равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней после начала пероральной терапии с многократным приемом препарата. Венлафаксин и ОДВ демонстрируют линейную кинетику в диапазоне доз от 75 до 450 мг в сутки.

Абсорбция

Всасывание из желудочно-кишечного тракта почти полное, около 92 % для однократно принятой дозы. Прием пищи не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

Общая биодоступность – 40 – 45 %, что связано с интенсивным пресистемным метаболизмом в печени. Венлафаксин и ОДВ связываются с белками плазмы человека 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 и 3 ч соответственно, после приема препарата внутрь. В случае приема пролонгированных форм венлафаксина показатели TC_{max} венлафаксина и ОДВ – 5,5 и 9 ч соответственно.

Биотрансформация

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 N-десметилвенлафаксина. Результаты исследований *in vivo* показывают, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором изофермента CYP2D6, и не ингибирует 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 конъюгированного ОДВ, конъюгированного ОДВ и других второстепенных неактивных метаболитов. Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение клиренса венлафаксина и ОДВ из плазмы крови в равновесном состоянии составляет $1,3 \pm 0,6$ и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия тип А

Повидон К-17

Магния стеарат

Оболочка: Опадрай II белый (серия 85F28751) или другая пленкообразующая система с указанным составом: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк.

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 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

654034, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3

тел. (3843) 994-222

root@organica.su

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

654034, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3

тел. (3843) 994-222

root@organica.su

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Венлафаксин Органика доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://www.regmed.ru/>.