

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алвента, 37,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением
Алвента, 75 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением
Алвента, 150 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: венлафаксин.

Алвента, 37,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.4.).

Алвента, 75 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.4.).

Алвента, 150 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула содержит 150 мг венлафаксина (в виде венлафаксина гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с пролонгированным высвобождением.

Алвента, 37,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус капсул белого цвета, крышечка капсул коричневато-розового цвета. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Алвента, 75 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус и крышечка капсул светло-розового цвета. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Алвента, 150 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка капсул коричневато-оранжевого цвета. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Алвента показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Лечение депрессии, профилактика рецидивов.
- Лечение генерализованного тревожного расстройства.
- Лечение социального тревожного расстройства.
- Лечение панических расстройств, сопровождающихся или нет агорафобией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение депрессии

Рекомендуемая начальная доза – 75 мг один раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта от приема начальной дозы 75 мг/сут дозу можно увеличить до максимальной – 375 мг/сут.

Впоследствии суточную дозу можно увеличивать на 75 мг с интервалом 2 недели или больше. Если это клинически оправдано, исходя из степени тяжести симптомов, дозу можно увеличивать чаще, но не менее чем через 4 дня, до достижения желаемого терапевтического эффекта.

Учитывая риск развития дозозависимых нежелательных реакций, увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (см. раздел 4.4.). Следует назначать наименьшую эффективную дозу.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов

Лечение пациентов должно продолжаться в течение достаточного периода времени (как правило, несколько месяцев или дольше). Необходимо регулярно проводить оценку лечения индивидуально в каждом случае. Может быть целесообразным более длительное лечение с целью профилактики рецидива большого депрессивного эпизода. В большинстве случаев рекомендуемая доза для профилактики рецидива большого депрессивного эпизода соответствует дозе, применяемой при лечении текущего эпизода.

Применение антидепрессантов необходимо продолжать в течение не менее 6 месяцев после наступления ремиссии.

Лечение генерализованного тревожного расстройства

Рекомендуемая начальная доза венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением составляет 75 мг один раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта на прием начальной дозы 75 мг/сут дозу можно увеличить до максимальной – 225 мг/сут.

Увеличение дозы следует проводить с интервалом в 2 недели и более.

Учитывая риск развития дозозависимых нежелательных реакций, увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (см. раздел 4.4.). Следует назначать наименьшую эффективную дозу.

Лечение пациентов должно продолжаться в течение достаточного периода времени (как правило, несколько месяцев или дольше). Необходимо регулярно проводить оценку лечения индивидуально в каждом случае.

Лечение социального тревожного расстройства

Рекомендуемая начальная доза венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением составляет 75 мг один раз в сутки. Данные об эффективности применения более высоких доз венлафаксина отсутствуют.

Однако у отдельных пациентов при отсутствии терапевтического эффекта на прием начальной дозы 75 мг/сут можно рассмотреть возможность повышения дозы до 225 мг/сут. Увеличение дозы следует проводить с интервалом в 2 недели и более.

Учитывая риск развития дозозависимых нежелательных реакций, увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (см. раздел 4.4.). Следует назначать наименьшую эффективную дозу.

Лечение пациентов должно продолжаться в течение достаточного периода времени (как правило, несколько месяцев или дольше). Необходимо регулярно проводить оценку лечения индивидуально в каждом случае.

Лечение панического расстройства

Рекомендуемая доза венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением составляет 37,5 мг/сут в течение 7 дней.

Затем дозу следует увеличить до 75 мг/сут. При отсутствии терапевтического эффекта на прием начальной дозы 75 мг/сут дозу можно увеличить до максимальной – 225 мг/сут.

Увеличение дозы следует проводить с интервалом в 2 недели и более.

Учитывая риск развития дозозависимых нежелательных реакций, увеличивать дозу следует только после клинической оценки состояния пациента (см. раздел 4.4.). Следует назначать наименьшую эффективную дозу.

Лечение пациентов должно продолжаться в течение достаточного периода времени (как правило, несколько месяцев или дольше). Необходимо регулярно проводить оценку лечения индивидуально в каждом случае.

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

Пациентов, принимающих венлафаксин в лекарственной форме таблетки с немедленным высвобождением, можно перевести на прием препарата в лекарственной форме капсулы с пролонгированным высвобождением с назначением эквивалентной дозы один раз в сутки. Например, венлафаксин в форме таблеток с немедленным высвобождением в дозе 37,5 мг два раза в сутки можно заменить на венлафаксин в форме капсул с пролонгированным высвобождением в дозе 75 мг один раз в сутки. Однако может потребоваться индивидуальная корректировка дозы.

Отмена препарата Алвента

Следует избегать резкой отмены терапии. При прекращении лечения дозу венлафаксина следует постепенно снижать в течение не менее 1–2 недель, чтобы уменьшить риск развития синдрома «отмены» (см. разделы 4.4. и 4.8.). Однако период времени, необходимый для постепенного снижения дозы, и степень снижения дозы зависят от получаемой дозы, продолжительности терапии и особенностей пациента. У некоторых пациентов может потребоваться более постепенное прекращение лечения (в течение нескольких месяцев или более). Если после снижения дозы или прекращения лечения развиваются выраженные симптомы синдрома «отмены», можно рассмотреть возможность продолжения лечения в ранее назначенной дозе. Впоследствии можно продолжить снижение дозы, но более

постепенно.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Необходимость коррекции дозы венлафаксина в зависимости от возраста пациента отсутствует. Однако у пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (например, в связи с возможностью возрастных нарушений функции почек или изменений чувствительности и аффинности нейромедиаторов). Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–70 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела коррективка дозы не требуется, при этом рекомендуется соблюдать осторожность. У пациентов, которым требуется гемодиализ, и у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) дозу следует снизить на 50 %. Однако из-за межиндивидуальной вариабельности клиренса может быть целесообразно подбирать дозу индивидуально.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести следует рассмотреть возможность снижения дозы на 50 %. Однако из-за межиндивидуальной вариабельности клиренса может быть целесообразно подбирать дозу индивидуально.

Данные о применении венлафаксина у пациентов с нарушением печени тяжелой степени ограничены. Следует соблюдать осторожность и рассмотреть возможность снижения дозы более чем на 50 %. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени следует оценить соотношение «польза – риск».

Дети и подростки

Венлафаксин не рекомендуется применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Результаты контролируемых клинических исследований у детей и подростков с большим депрессивным расстройством не свидетельствовали об эффективности и не подтверждают целесообразность применения венлафаксина в этой группе пациентов (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Безопасность и эффективность применения венлафаксина по другим показаниям у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Алвента, капсулы с пролонгированным высвобождением, следует принимать внутрь, во время еды. Капсулу следует проглатывать целиком и запивать жидкостью. Капсулы нельзя делить, измельчать, разжевывать или растворять их содержимое. Суточную дозу следует принимать приблизительно в одно и то же время.

Капсулы с пролонгированным высвобождением препарата Алвента содержат пеллеты, которые медленно непрерывно высвобождают действующее вещество в пищеварительный тракт. Нерастворимая часть этих пеллет выводится из организма и может быть обнаружена в кале.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к венлафаксину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) противопоказан из-за развития серотонинового синдрома с такими симптомами как ажитация, тремор и гипертермия. Препарат Алвента нельзя принимать в течение 14 дней после отмены необратимых ингибиторов МАО.

Препарат Алвента должен быть отменен не менее, чем за 7 дней до начала лечения необратимыми ингибиторами МАО (см. разделы 4.4. и 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применять с осторожностью

Недавно перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), 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, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела.

Передозировка

Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от употребления алкоголя, учитывая его влияние на центральную нервную систему (ЦНС) и возможность клинического ухудшения психического состояния, а также возможность неблагоприятного взаимодействия с венлафаксином, включая угнетение ЦНС (см. раздел 4.5.). Наиболее часто передозировка венлафаксина происходила при одновременном приеме алкоголя и (или) других лекарственных средств. Имеются сообщения о смертельных исходах (см. раздел 4.9.).

Чтобы снизить риск передозировки, рецепты на венлафаксин должны быть выписаны с указанием наименьшего количества капсул, требующегося для надлежащего лечения пациента (см. раздел 4.9.).

Суицид/суицидальные мысли или клиническое усугубление

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 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, отчетливо высказывающие суицидальные мысли до начала лечения, подвержены более высокому риску

появления суицидальных мыслей или суицидальных попыток, поэтому нуждаются в тщательном контроле во время лечения венлафаксином. Мета-анализ данных плацебо-контролируемых клинических исследований применения антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами свидетельствует о повышенном риске суицидального поведения на фоне применения антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов младше 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 лица, осуществляющие за ними уход) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые признаки клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей и необычных изменений поведения, а также о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае появления подобных симптомов.

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), трициклических антидепрессантов, триптанов, амфетаминов, препаратов лития, сибутрамина, препаратов Зверобоя продырявленного, опиоидов (например, 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), нейромышечные нарушения (гиперрефлексия, дискоординация) и (или) желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея).

Серотониновый синдром в своей наиболее 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.

Если одновременное применение венлафаксина и других лекарственных препаратов, влияющих на серотонинергические и (или) дофаминергические нейротрансмиттерные системы клинически оправдано, рекомендуется тщательно контролировать состояние пациента, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, пищевые добавки триптофана) не рекомендуется.

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

При применении венлафаксина часто сообщалось о дозозависимом повышении АД. У некоторых пациентов в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях артериальной гипертензии тяжелой степени, требующего немедленного лечения. Все пациенты должны пройти тщательный скрининг на предмет повышенного АД, и до начала лечения необходимо достичь контроль имеющейся артериальной гипертензии. Следует периодически контролировать АД после начала лечения и при повышении дозы. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов, у которых течение основных заболеваний может ухудшиться вследствие повышения АД, например, у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Частота сердечных сокращений (ЧСС)

При применении венлафаксина, особенно в высоких дозах, может повышаться ЧСС. Необходимо соблюдать осторожность при применении венлафаксина у пациентов, у которых течение основных заболеваний может ухудшиться вследствие повышения ЧСС.

Заболевания сердечно-сосудистой системы и риск развития нарушения ритма сердца

Нет данных о применении венлафаксина у пациентов, недавно перенесших ИМ, или пациентов с нестабильным заболеванием сердца. Поэтому у таких пациентов препарат Алвента следует применять с осторожностью.

В пострегистрационном периоде применения сообщалось о случаях удлинения скорректированного интервала QT (QTc), желудочковой тахикардии типа «пируэт», желудочковой тахикардии, сердечной аритмии со смертельным исходом, особенно в случае передозировки венлафаксина или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT или желудочковой тахикардии типа «пируэт». Следует оценить соотношение «польза – риск» перед назначением препарата Алвента пациентам с высоким риском тяжелой сердечной аритмии или удлинения интервала QTc.

Судороги

При применении венлафаксина возможно развитие судорог. У пациентов с судорогами в анамнезе венлафаксин, как и все антидепрессанты, следует назначать с осторожностью, а также необходимо тщательно контролировать состояние. При развитии судорог лечение должно быть прекращено.

Гипонатриемия

При применении венлафаксина могут развиваться гипонатриемия и (или) синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). Следует уделять повышенное внимание пациентам пожилого возраста, пациентам, принимающим диуретики, или с признаками обезвоживания.

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

Концентрация холестерина в плазме крови

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях клинически значимое повышение концентрации холестерина в плазме крови было зарегистрировано у 5,3 % пациентов, получавших венлафаксин, и у 0,0 % пациентов, получавших плацебо. Во время длительного лечения рекомендуется контролировать концентрацию холестерина в плазме крови.

Одновременное применение с препаратами для снижения массы тела

Безопасность и эффективность венлафаксина при одновременном применении с препаратами для снижения массы тела, включая фентермин, не изучались. Одновременное применение венлафаксина с такими препаратами не рекомендуется. Применение венлафаксина для снижения массы тела как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами не показано.

Мания/гипомания

У небольшого количества пациентов с эмоциональной лабильностью при применении антидепрессантов, включая венлафаксин, отмечались случаи мании/гипомании. Как и другие антидепрессанты, препарат Алвента следует с осторожностью применять у пациентов с биполярным расстройством в анамнезе, в том числе семейном.

Агрессивное поведение

Агрессивное поведение возможно у небольшого числа пациентов, применяющих антидепрессанты, включая венлафаксин. Данное явление отмечалось после начала лечения, при изменении дозы 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 применения 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 реакции, 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 ночные кошмары), возбуждение или беспокойство, тошнота и (или) рвота, тремор, головная боль, нарушение зрения и артериальная 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.

Сексуальная дисфункция

ИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (раздел 4.8.). Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись и после прекращения применения ИОЗСН.

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 Алвента может привести к неблагоприятным последствиям.

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.

Дети и подростки

Препарат Алвента не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (главным образом агрессивность, конфликтное 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.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Препарат Алвента нельзя принимать одновременно с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Препарат Алвента нельзя принимать в течение 14 дней после прекращения лечения необратимым неселективным ингибитором МАО. Прием препарата Алвента необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимым неселективным ингибитором МАО (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Обратимый селективный ингибитор МАО-А (мокlobемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома применение венлафаксина в сочетании с обратимым селективным ингибитором МАО, таким как мокlobемид, не рекомендуется. Период после лечения обратимым ингибитором МАО и до начала применения венлафаксина может составлять менее 14 дней. До начала лечения обратимым ингибитором МАО применение венлафаксина рекомендуется прекратить не менее чем за 7 дней (см. раздел 4.4.).

Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым 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 нежелательные реакции. Такие реакции включали тремор, миоклонические судороги, диарею, тошноту, рвоту, «приливы», головокружение и гипертермию с симптомами, характерными для ЗНС, судороги и летальный исход.

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, трициклических антидепрессантов, амфетаминов, препаратов лития, сибутрамина, препаратов Зверобоя продырявленного, опиоидов (например, фентанил и его производные, бупренорфин, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм серотонина (например, ингибиторы МАО, включая метиленовый синий) или других предшественников серотонина (таких как пищевые добавки триптофана), или нейростимуляторов, или других антагонистов дофамина.

Если одновременное применение венлафаксина и СИОЗС, СИОЗСН или агониста серотониновых рецепторов (триптан) клинически оправдано, рекомендуется тщательно контролировать состояние пациента, особенно в начале лечения и при повышении дозы. Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, пищевые добавки триптофана) не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Препараты, воздействующие на 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.

Этанол

Пациентам рекомендуется воздерживаться от употребления алкоголя, учитывая его влияние на ЦНС и возможность клинического ухудшения психического состояния, а также возможность неблагоприятного взаимодействия с венлафаксином, включая угнетение ЦНС.

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.

Влияние применения других препаратов на параметры венлафаксина

Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4)

В фармакокинетических исследованиях с применением кетоконазола у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов изофермента CYP2D6 наблюдались более высокие значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) венлафаксина (70 % и 21 % у «медленных» и «быстрых» метаболизаторов CYP2D6 соответственно) и О-десметилвенлафаксина (33 % и 23 % у «медленных» и «быстрых» метаболизаторов изофермента CYP2D6 соответственно) после одновременного применения с кетоконазолом. Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксина может привести к повышению концентрации венлафаксина и О-десметилвенлафаксина в плазме крови. Поэтому при одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 и венлафаксина следует соблюдать осторожность.

Влияние применения венлафаксина на параметры других препаратов

Литий

При одновременном применении венлафаксина и лития может развиваться серотониновый синдром (см. подраздел «Серотониновый синдром»).

Диазепам

Венлафаксин не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита десметилдиазепама. Одновременное применение с диазепамом не влияло на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. О фармакокинетических и (или) фармакодинамических взаимодействиях с другими бензодиазепинами неизвестно.

Имипрамин

Одновременное применение с венлафаксином не влияло на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. Наблюдалось дозозависимое увеличение AUC 2-ОН-дезипрамина в 2,5–4,5 раза при применении с венлафаксином в дозе 75–150 мг/сут. Одновременное применение с имипрамином не влияло на фармакокинетику венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. При одновременном применении венлафаксина и имипрамина следует соблюдать осторожность.

Галоперидол

В фармакокинетическом исследовании с применением галоперидола наблюдалось снижение общего клиренса при приеме внутрь на 42 %, увеличение AUC на 70 %, увеличение максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) на 88 %, но без изменений периода полувыведения ($T_{1/2}$) галоперидола. Это следует учитывать у пациентов, получающих одновременно галоперидол и венлафаксин. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Рisperидон

Одновременное применение с венлафаксином увеличивало AUC рisperидона на 50 %, но не оказывало существенного влияния на фармакокинетический профиль общей фракции (рисперидон и 9-гидроксирisperидон). Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Метопролол

Одновременное применение венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в исследовании фармакокинетического взаимодействия обоих препаратов приводило к повышению концентрации метопролола в плазме крови примерно на 30–40 % без изменения концентрации его активного метаболита α -гидроксиметопролола. Клиническая значимость этого результата у пациентов с артериальной гипертензией неизвестна. Одновременное применение с метопрололом не изменяло фармакокинетический профиль венлафаксина или его активного метаболита О-десметилвенлафаксина. При одновременном применении венлафаксина и метопролола следует соблюдать осторожность.

Индинавир

В фармакокинетическом исследовании с применением индинавира отмечалось снижение AUC и $C_{\max}$ индинавира на 28 % и 36 % соответственно. Одновременное применение с индинавиром не влияло на фармакокинетику венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Препараты, метаболизируемые изоферментами системы цитохрома P450

Результаты исследований *in vivo* указывают на то, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Венлафаксин не ингибировал изофермент CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), изофермент CYP1A2 (кофеин) и изофермент CYP2C9 (толбутамид) или изофермент CYP2C19 (диазепам) в условиях *in vivo*.

Контрацептивы для приема внутрь

В пострегистрационный период сообщалось о случаях нежелательной беременности у пациенток, принимавших оральные контрацептивы на фоне лечения венлафаксином. Четкие доказательства, подтверждающие наступление беременности в результате лекарственного взаимодействия с венлафаксином, отсутствуют. Исследования взаимодействий с гормональными контрацептивами не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении венлафаксина у беременных женщин недостаточно.

Результаты исследований на животных указывали на репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.). Потенциальный риск для человека неизвестен. Венлафаксин следует назначать беременным женщинам только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск.

Как и в случае с другими ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС/СИОЗСН), при применении венлафаксина до родов или непосредственно перед родами у новорожденного могут развиваться симптомы синдрома «отмены». У некоторых новорожденных, матери которых принимали венлафаксин в конце третьего триместра, развились осложнения, требующие зондового кормления, респираторной поддержки или длительной госпитализации. Такие осложнения могут возникнуть сразу после родов.

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

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повышать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Несмотря на то, что ни в одном из исследований не изучали связь между развитием персистирующей легочной гипертензии новорожденных и терапией СИОЗС, этот потенциальный риск при применении венлафаксина нельзя исключить, учитывая связанный с ним механизм действия (ингибирование обратного захвата серотонина).

Если мать получала СИОЗС/СИОЗСН на поздних сроках беременности, у новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: раздражительность, тремор, мышечная гипотония, постоянный плач и трудности с сосанием и сном. Эти симптомы могут быть связаны либо с серотонинергическими эффектами, либо являться симптомами синдрома «отмены». В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются сразу или в течение 24 часов после родов.

Лактация

Венлафаксин и его активный метаболит О-десметилвенлафаксин проникают в грудное молоко человека. В пострегистрационном периоде были выявлены случаи постоянного плача, раздражительности и нарушений сна у младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

Также сообщалось о развитии симптомов, соответствующих синдрому «отмены» венлафаксина, после прекращения грудного вскармливания. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препарата Алвента, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

В исследовании, в котором самцы и самки крыс подвергались воздействию О-

десметилвенлафаксина, наблюдалось снижение фертильности. Значение этого результата для человека неизвестно (см. раздел 5.3.).

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

Препарат оказывает влияние на психофизические способности. Применение любого психоактивного препарата может нарушить способность к суждению, мышлению и моторику. Препарат может снижать реакции у некоторых пациентов. Таким образом, пациентов, получающих венлафаксин, необходимо предупредить о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: 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 (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	-	-	Агранулоцитоз*, апластическая анемия*, панцитопения*, нейтропения*	Тромбоцитопения*	-
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	-	Анафилактическая реакция*	-	-
Эндокринные нарушения	-	-	-	СНС АДГ*	Повышение концентрации пролактина в плазме крови*	-
Нарушения метаболизма и питания	-	Снижение аппетита	-	Гипонатриемия*	-	-
Психические расстройства	Бессонница	Спутанность сознания*, деперсонализация*, ночные кошмары, нервозность,	Мания, гипомания, галлюцинации, дереализация, нарушение оргазма, бруксизм*, апатия	Делирий*	-	Суицидальные мысли и суицидальное поведение ^a , агрессивное поведение ^b

		снижение либидо, ажитация*, аноргазмия				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*, головокружение, сонливость	Акатизия*, тремор, парестезия, дисгевзия	Обморок, миоклонус, нарушение равновесия*, нарушение координации*, дискинезия*	ЗСН*, серотониновый синдром*, судороги, дистония*	Поздняя дискинезия*	-
Нарушения со стороны органа зрения	-	Нарушение зрения, нарушение аккомодации, включая нечеткое зрение, мидриаз	-	Закртыугольная глаукома*	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	Тиннитус*	-	-	-	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	-	Тахикардия, пальпитация*	-	Желудочковая тахикардия типа «пируэт»*, желудочковая тахикардия*, фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT на ЭКГ*	-	Стрессовая кардиомиопатия (кардиомиопатия такоцубо)*
Нарушения со стороны сосудов	-	Артериальная гипертензия, приливы	Ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия*	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	Одышка*, зевота	-	Интерстициальная болезнь легких*, легочная эозинофилия*	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, запор	Диарея*, рвота	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта*	Панкреатит*	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	-	Отклонение от нормы показателей функции печени*	Гепатит*	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз* (включая ночную)	Сыпь, зуд*	Крапивница*, алопеция*, экхимоз,	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический	-	-

	потливость)*		ангионевротический отек*, реакция фоточувствительности	эпидермальный некролиз*, многоформная эритема*		
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	-	Гипертонус	-	Рабдомиолиз*	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Затрудненное начало мочеиспускания, задержка мочи, поллакиурия*	Недержание мочи*	-	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	Меноррагия*, метроррагия*, эректильная дисфункция ^b , нарушение эякуляции ^b	-	-	-	Послеродовое кровотечение ^{*d}
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	Утомляемость, астения, озноб*	-	-	Кровоизлияние в слизистые оболочки*	-
Лабораторные и инструментальные данные	-	Снижение массы тела, увеличение массы тела, повышение концентрации холестерина в плазме крови	-	-	Увеличение продолжительности кровотечения*	-

* – нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

^a – сообщалось о суицидальных мыслях и суицидальном поведении во время или сразу после прекращения терапии венлафаксином (см. раздел 4.4.)

^b – см. раздел 4.4.

^c – согласно объединенным данным клинических исследований, частота развития головной боли при применении венлафаксина и плацебо была сопоставимой

^d – эта нежелательная реакция была зарегистрирована как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4. и 4.6.)

Синдром «отмены»

Прекращение (особенно резкое) применения венлафаксина или снижение его дозы обычно приводит к развитию симптомов синдрома «отмены». Наиболее частыми симптомами являются: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары), ажитация или тревога, тошнота и (или) рвота, тремор, вертиго, головная боль, гриппоподобный синдром, нарушение зрения и артериальная гипертензия.

Как правило, эти симптомы имеют легкую или среднюю степень и разрешаются самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и (или) сохраняться более длительно. Поэтому при прекращении лечения венлафаксином дозу рекомендуется снижать постепенно. У некоторых пациентов во время снижения дозы или прекращения лечения наблюдались выраженное агрессивное поведение и суицидальные мысли (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Дети

В целом профиль нежелательных реакций при применении венлафаксина (в плацебо-контролируемых клинических исследованиях) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был аналогичен таковому у взрослых. Как и у взрослых, наблюдалось снижение аппетита, снижение массы тела, повышение АД и повышение концентрации холестерина в сыворотке крови (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях у детей наблюдалась нежелательная реакция в виде суицидальных мыслей. Также увеличилось количество сообщений о враждебности и нанесении себе увечий, особенно при большом депрессивном расстройстве.

В частности, у детей наблюдались следующие нежелательные реакции: боль в животе, жажда, диспепсия, экхимоз, носовое кровотечение и миалгия.

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

В пострегистрационном периоде передозировка венлафаксином отмечалась в основном при одновременном применении с алкоголем и (или) другими лекарственными препаратами и включала случаи с летальным исходом. Наиболее частые явления при передозировке включали тахикардию, угнетение сознания (от сонливости до комы), мидриаз, судороги и рвоту. Другие явления включали изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS (см. раздел 5.1.)), желудочковую тахикардию, брадикардию, артериальную гипотензию, гипогликемию, вертиго и смерть. У взрослых пациентов после приема примерно 3 г венлафаксина могут возникать симптомы тяжелого отравления.

Согласно опубликованным ретроспективным исследованиям, передозировка венлафаксином может быть связана с повышенным риском летального исхода в сравнении с применением антидепрессантов класса СИОЗС, однако показатели для венлафаксина ниже по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Эпидемиологические исследования выявили, что пациенты, получавшие лечение венлафаксином, подвержены более высокому риску суицида, чем пациенты, получавшие терапию СИОЗС. Неясно, в какой степени обнаружение повышенного риска летальных исходов может быть связано с токсичностью венлафаксина при передозировке, в отличие от некоторых характеристик пациентов, получавших венлафаксин (см. раздел 4.4.).

Лечение

При тяжелом отравлении может потребоваться комплексное неотложное лечение и наблюдение. Таким образом, в случае подозрения на передозировку препаратом Алвента следует немедленно обратиться в ближайшее медицинское учреждение.

Рекомендованы общие поддерживающие и симптоматические меры; следует контролировать сердечный ритм и показатели жизненно важных функций. При наличии риска аспирации не рекомендуется вызывать рвоту. Если после передозировки прошло немного времени или у пациентов имеются симптомы передозировки, может быть показано промывание желудка. Применение активированного угля может также ограничить всасывание венлафаксина. Форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови малоэффективны. Специального антидота для венлафаксина не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты

Код АТХ: N06AX16

Механизм действия/фармакодинамические эффекты

Считается, что механизм антидепрессивного действия венлафаксина у человека связан с усилением нейротрансмиттерной активности в ЦНС. Согласно результатам доклинических исследований, венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин являются ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Венлафаксин также слабо ингибирует обратный захват дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит снижают β -адренергические реакции как после однократного, так и после длительного применения. Венлафаксин и О-десметилвенлафаксин очень схожи в отношении общего действия на обратный захват нейротрансмиттеров и их связывание с рецепторами.

Венлафаксин практически не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H_1) или α_1 -адренергическим рецепторам головного мозга крыс *in vitro*. Фармакологическая активность в отношении этих рецепторов может быть связана с разными нежелательными реакциями, наблюдаемыми при применении других антидепрессантов, таких как антихолинергические, седативные эффекты и эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.

Венлафаксин не обладает ингибирующей активностью в отношении МАО.

Результаты исследований *in vitro* показали, что венлафаксин практически не обладает сродством к опиатным или бензодиазепиновым рецепторам.

Клиническая эффективность и безопасность

Большие депрессивные эпизоды

Эффективность применения венлафаксина немедленного высвобождения в качестве лечения больших депрессивных эпизодов была продемонстрирована в 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях продолжительностью от 4 до 6 недель с применением доз до 375 мг/сут. Эффективность применения венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением в качестве лечения больших депрессивных эпизодов была установлена в 2 плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях продолжительностью 8 и 12 недель с применением доз от 75 до 225 мг/сут.

В одном долгосрочном исследовании взрослые амбулаторные пациенты, достигшие ответа в открытом исследовании применения венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением (75, 150 или 225 мг/сут) длительностью 8 недель, были рандомизированы для продолжения приема венлафаксина в капсулах с пролонгированным высвобождением в той же дозе или получения плацебо в течение периода до 26 недель наблюдения на предмет развития рецидива.

Во втором долгосрочном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с рецидивирующими депрессивными эпизодами тяжелой степени, достигших ответа на лечение венлафаксином (100–200 мг, разделенных на два приема в сутки) при последнем эпизоде депрессии, была установлена эффективность приема венлафаксина с целью профилактики рецидивирующих депрессивных эпизодов в течение 12 месяцев.

Генерализованное тревожное расстройство

Эффективность применения венлафаксина в форме капсул с пролонгированным высвобождением для лечения генерализованного тревожного расстройства была установлена в 2 плацебо-контролируемых исследованиях с применением венлафаксина в фиксированной дозе (от 75 до 225 мг/сут) продолжительностью 8 недель, в одном плацебо-контролируемом исследовании с применением венлафаксина в фиксированной дозе (75–225 мг/сут) продолжительностью 6 месяцев и 1 плацебо-контролируемом исследовании с применением препарата в адаптируемой дозе (37,5, 75 и 150 мг/сут) продолжительностью 6 месяцев у

взрослых амбулаторных пациентов.

Несмотря на то, что были получены доказательства большей эффективности применения в дозе 37,5 мг/сут по сравнению с плацебо, оно не было столь эффективным, как применение в более высоких дозах.

Социальное тревожное расстройство

Эффективность применения венлафаксина в форме капсул с пролонгированным высвобождением для лечения социального тревожного расстройства была установлена в 4 двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях в параллельных группах с применением венлафаксина в адаптируемой дозе продолжительностью 12 недель и 1 двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах продолжительностью 6 месяцев исследование с применением венлафаксина в фиксированной/адаптируемой дозе у взрослых амбулаторных пациентов. Пациенты получали венлафаксин в дозах от 75 до 225 мг/сут. В исследовании продолжительностью 6 месяцев не было получено доказательств большей эффективности применения доз 150–225 мг/сут по сравнению с применением дозы 75 мг/сут.

Паническое расстройство

Эффективность применения венлафаксина в форме капсул с пролонгированным высвобождением для лечения панического расстройства была установлена в 2 двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 12 недель у взрослых амбулаторных пациентов с паническим расстройством, с агорафобией или без нее. Начальная доза в исследованиях у пациентов с паническим расстройством составляла 37,5 мг/сут в течение 7 дней. Затем пациенты получали венлафаксин в фиксированной дозе 75 или 150 мг/сут в одном исследовании и 75 или 225 мг/сут в другом исследовании.

Эффективность также была установлена в 1 долгосрочном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах для оценки долгосрочной безопасности, эффективности с точки зрения профилактики рецидивов у взрослых амбулаторных пациентов, ответивших на лечение в открытом режиме. Пациенты продолжали получать венлафаксин в капсулах с пролонгированным высвобождением в той же дозе, что и в конце открытой фазы (75, 150 или 225 мг).

Электрофизиология сердца

В углубленном исследовании с участием здоровых добровольцев по изучению влияния применения венлафаксина (в сверхтерапевтической дозе 450 мг/сут – 225 мг два раза в сутки) на продолжительность интервала QT не было выявлено удлинения интервал QT в какой-либо клинически значимой степени. Однако в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QTс/желудочковой тахикардии типа «пируэт» и желудочковой аритмии, особенно при передозировке или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTс или развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. разделы 4.4., 4.8. и 4.9.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Венлафаксин активно метаболизируется, прежде всего, до активного метаболита О-десметилвенлафаксина. Средний $T_{1/2}$ венлафаксина и О-десметилвенлафаксина из плазмы крови составляет 5 ± 2 и 11 ± 2 часа соответственно. Равновесные концентрации венлафаксина и О-десметилвенлафаксина достигаются в течение 3 дней после начала многократного приема внутрь.

Абсорбция

При однократном приеме внутрь венлафаксина немедленного высвобождения всасывается не менее 92 % венлафаксина. Абсолютная биодоступность венлафаксина составляет 40–45 % вследствие пресистемного метаболизма. После приема внутрь венлафаксина немедленного высвобождения $C_{\max}$ венлафаксина и О-десметилвенлафаксина в плазме крови достигаются через 2 и 3 часа соответственно. После приема венлафаксина в форме капсул с пролонгированным высвобождением $C_{\max}$ венлафаксина и О-десметилвенлафаксина 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, чем при приеме в форме таблеток с немедленным высвобождением. Прием пищи не влияет на биодоступность венлафаксина и О-десметилвенлафаксина.

Распределение

Венлафаксин и О-десметилвенлафаксина 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 подвергается интенсивному метаболизму в печени. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что венлафаксин биотрансформируется в его основной активный метаболит О-десметилвенлафаксин под действием изофермента CYP2D6. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что венлафаксин метаболизируется до второстепенного менее активного метаболита N-десметилвенлафаксина под действием изофермента CYP3A4. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, 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 (5 %), в виде неконъюгированного О-десметилвенлафаксина (29 %), конъюгированного О-десметилвенлафаксина (26 %) и других второстепенных неактивных метаболитов (27 %). Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение клиренса венлафаксина и О-десметилвенлафаксина 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.

Линейность (нелинейность)

Венлафаксин и О-десметилвенлафаксин демонстрируют линейную кинетику в диапазоне доз от 75 до 450 мг в сутки.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст пациентов не оказывают существенного влияния на фармакокинетику венлафаксина и О-десметилвенлафаксина.

«Быстрые»/«медленные» метаболиты изофермента CYP2D6

Концентрация венлафаксина в плазме крови у «медленных» метаболитов изофермента

CYP2D6 выше, чем у «быстрых» метаболизаторов. Поскольку общая экспозиция (AUC) венлафаксина и О-десметилвенлафаксина сопоставима у «медленных» и «быстрых» метаболизаторов, необходимость в разных схемах дозирования венлафаксина в этих двух группах отсутствует.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) $T_{1/2}$ венлафаксина и О-десметилвенлафаксина был более длительным, по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией печени. Клиренс венлафаксина и О-десметилвенлафаксина при приеме внутрь был снижен. Была отмечена высокая межиндивидуальная вариабельность. Данные у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени ограничены (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов, находящихся на диализе, $T_{1/2}$ венлафаксина был увеличен примерно на 180 %, а его клиренс снижен примерно на 57 %, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, тогда как $T_{1/2}$ О-десметилвенлафаксина был увеличен примерно на 142 %, а его клиренс снижен примерно на 56 %. Коррекция дозы необходима у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и у пациентов, которым требуется гемодиализ (см. раздел 4.2.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Алвента, 37,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Гипролоза
Повидон К30
Этилцеллюлоза
Дибутилсебакат
Тальк
Сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная]:
Сахароза
Крахмал (кукурузный)
Вода очищенная

Состав твердых желатиновых капсул № 3

Корпус:

Титана диоксид (Е171)
Желатин

Крышечка:

Краситель железа оксид красный (Е172)
Титана диоксид (Е171)
Желатин

Алвента, 75 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Гипролоза
Повидон К30
Этилцеллюлоза
Дибутилсебакат
Тальк

Сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная]:
Сахароза
Крахмал (кукурузный)
Вода очищенная

Состав твердых желатиновых капсул № 1

Корпус:

Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид красный (E172)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Желатин

Крышечка:

Краситель железа оксид красный (E172)
Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Желатин

Алвента, 150 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Гипролоза
Повидон К30
Этилцеллюлоза
Дибутилсебакат
Тальк
Сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная]:
Сахароза
Крахмал (кукурузный)
Вода очищенная

Состав твердых желатиновых капсул № 0

Корпус:

Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид красный (E172)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Желатин

Крышечка:

Краситель железа оксид красный (E172)
Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Желатин

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или 14 капсул в блистере из комбинированного материала поливинилхлорида/поливинилиденхлорида и фольги алюминиевой.

По 3 блистера по 10 капсул или по 1, 2 или 4 блистера по 14 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Телефон: +374 11 560011

Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001294)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Алвента доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.