

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА**

**Регистрационный номер:** ЛП-003713

**Торговое название:** Венлафаксин Органика

**Международное непатентованное название:** венлафаксин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:** 1 таблетка содержит *действующее вещество:* венлафаксина гидрохлорид (полиморфная форма С) – 42,42 мг или 84,84 мг (в пересчете на венлафаксин – 37,50 мг или 75,00 мг), *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая тип 101 – 53,03 мг или 106,06 мг, лактозы моногидрат – 35,10 мг или 70,20 мг, карбоксиметилкрахмал натрия тип А (примогель) – 15,70 мг или 31,40 мг, повидон К-17 – 2,65 мг или 5,30 мг, магния стеарат – 1,10 мг или 2,20 мг, *оболочка:* опадрай II (85F28751) белый – 5,00 мг или 10,00 мг или другая пленкообразующая система с указанным составом: поливиниловый спирт – 2,00 мг или 4,00 мг, титана диоксид – 1,25 мг или 2,50 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) – 1,01 мг или 2,02 мг, тальк – 0,74 мг или 1,48 мг.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант

**Код АТХ:** N06AX16

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

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 центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и слабо подавляют обратный захват дофамина нейронами. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров. Венлафаксин и ОДВ снижают  $\beta$ -адренергические реакции.

Венлафаксин не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H1) и  $\alpha_1$ -адренергическим рецепторам головного мозга. Венлафаксин не подавляет активность моноаминоксидазы (MAO). Не обладает сродством к опиатным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или N-метил-d-аспаратным (NMDA) рецепторам.

#### **Фармакокинетика**

Венлафаксин активно метаболизируется, прежде всего, до активного метаболита ОДВ. Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) венлафаксина и ОДВ из плазмы крови составляет  $5 \pm 2$  и  $11 \pm 2$  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.

#### **Всасывание:**

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 ( $T_{C_{max}}$ ) венлафаксина и ОДВ - 2 и 3 ч, соответственно, после приема препарата внутрь. В случае приема пролонгированных форм венлафаксина показатели  $T_{C_{max}}$  5,5 и 9 ч, соответственно.

#### **Метаболизм:**

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.

#### **Выведение:**

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 ОДВА, 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.

#### *Особые группы пациентов:*

##### *Возраст и пол*

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

##### *Быстрые/медленные метаболизаторы изофермента CYP2D6*

Концентрация венлафаксина в плазме крови у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 выше, чем у быстрых метаболизаторов. Поскольку общая экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ одинакова у медленных и быстрых метаболизаторов, нет необходимости в разных схемах дозирования в этих двух группах.

##### *Нарушение функции печени*

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

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### **Показания к применению**

Депрессия. Профилактика и лечение.

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к венлафаксину или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Одновременный прием с ингибиторами МАО (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

- Тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела, протромбиновое время (ПВ) более 18 сек.).
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны).
- Беременность или предполагаемая беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **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.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *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 «Побочное действие», «Особые указания»).

#### *Период грудного вскармливания*

Венлафаксин и его метаболит ОДВ выделяются в грудное молоко. Безопасность этих веществ для новорожденных детей не доказана, поэтому прием венлафаксина во время грудного вскармливания не рекомендуется. При необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Если лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного могут возникнуть симптомы отмены препарата.

#### **Способ применения и дозы**

##### *Внутрь.*

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

##### *Депрессия*

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/сут. При необходимости дозу увеличивают до 225 мг/сут. Увеличение дозы на 75 мг/сут могут быть сделаны с интервалом в 2 недели и более, в случае клинической необходимости, в связи с тяжестью симптомов возможно увеличение дозы в более короткие сроки, но не менее 4 дней. Более высокие дозы (до максимальной суточной дозы в 375 мг/сут в 2-3 приема) требуют стационарного наблюдения пациентов. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

*Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов:* поддерживающее лечение может продолжаться 6 месяцев и более. Назначаются минимальные эффективные дозы, применявшиеся при лечении депрессивного эпизода.

*Нарушение функции почек:* при легкой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной почечной недостаточности (СКФ 10 - 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) дозу следует снизить на 25 - 50 %. В связи с удлинением периода полувыведения венлафаксина и его активного метаболита (ОДВ), таким пациентам следует принимать всю дозу один раз в

день. Не рекомендуется применять препарат Венлафаксин Органика при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), поскольку достоверные данные о такой терапии отсутствуют. При гемодиализе суточная доза должна быть снижена на 50 %, принимать препарат Венлафаксин Органика следует после окончания сеанса гемодиализа.

*Нарушение функции печени:* 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.

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

#### *Отмена препарата*

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

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

#### **Побочное действие**

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

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуема Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота не известна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

редко – тромбоцитопения;

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

*Нарушения со стороны эндокринной системы:*

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

очень редко – повышение концентрации пролактина в плазме крови.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

часто – снижение аппетита;

нечасто – гипонатриемия.

*Нарушения психики:*

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 злокачественный нейролептический синдром (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, мириаза, нарушение зрения.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

часто – шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца:*

часто – учащенное сердцебиение;

нечасто - тахикардия;

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

*Нарушения со стороны сосудов:*

часто - артериальная гипертензия, расширение кровеносных сосудов («приливы» крови);  
нечасто – ортостатическая гипотензия.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:*

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 – алопеция, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто – артралгия, миалгия;  
нечасто – мышечный спазм;  
редко – рабдомиолиз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто задержка мочи.

*Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:*

часто – нарушение эякуляции, эрекции, аноргазмия;  
нечасто – нарушение менструального цикла, меноррагия, снижение либидо;  
редко – галакторея;

*Общие расстройства и нарушения 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.

*Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:*



частота неизвестна – послеродовое кровотечение\*.

\* - данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы «Беременность и период лактации», «Особые указания»).

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 синдром «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.

#### **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.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### *Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)*

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

*Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)*

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

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

#### *Литий*

Венлафаксин не оказывает влияния на фармакокинетику лития.

#### *Диазепам*

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

#### *Галоперидол*

Одновременный прием внутрь галоперидола при равновесном состоянии венлафаксина приводил к снижению общего почечного клиренса галоперидола, повышению его AUC и  $C_{\max}$  в плазме крови.  $T_{1/2}$  галоперидола оставался без изменений. Механизм этого взаимодействия не известен.

#### *Имипрамин*

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

#### *Циметидин*

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

#### *Серотониновый синдром*

Как и при приеме других серотонинергических препаратов, на фоне лечения венлафоксином возможно развитие потенциально угрожающего жизни состояния —

серотонинового синдрома., прежде всего, при одновременном применении других препаратов, влияющих на систему серотонинергических нейротрансмиттеров (в том числе триптанов, СИОЗС, СИОЗСН, амфетаминов, лития, сибутрамина, препаратов Зверобоя продырявленного, фентанила и его производных, бупренорфина, трамадола, декстрометорфана, тапентадола, петидина, метадона и пентазоцина), лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм серотонина (например, ингибиторов МАО, включая метиленовый синий) или других предшественников серотонина (таких, как пищевые добавки триптофана), или нейролептиков, или других антагонистов дофамина.

Если имеются клинические показания к одновременному применению венлафаксина и СИОЗС, СИОЗСН или агонистов серотониновых рецепторов (триптан), необходимо тщательно контролировать состояние пациента, в особенности в начале лечения и при повышении дозы препарата Венлафаксин Органика. Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, пищевыми добавками триптофана) не рекомендуется.

#### *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*

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

#### *Препараты, удлиняющие интервал QT*

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

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.

#### *Варфарин*

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

#### *Рisperидон*

При одновременном применении с рisperидоном фармакокинетика венлафаксина существенно не изменялась.

#### *Клозапин*

В ходе постмаркетингового изучения венлафаксина выяснено, что при одновременном применении с клозапином его концентрация в плазме крови увеличивается. Это проявлялось усилением побочных эффектов клозапина, особенно в отношении частоты возникновения судорог.

#### *Изоферменты системы цитохрома P450*

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

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

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

#### *Метопролол*

Одновременное применение венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в исследовании фармакокинетического взаимодействия обоих лекарственных препаратов приводило к увеличению концентрации метопролола в плазме крови примерно на 30 -

40 % без изменения концентрации в плазме крови его активного метаболита,  $\alpha$ -гидрокси-метопролола. Клиническая значимость таких результатов у пациентов с артериальной гипертензией не установлена. Метопролол не изменял фармакокинетический профиль венлафаксина и его активного метаболита, ОДВ. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении венлафаксина и метопролола.

#### *Индинавир*

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

#### *Контрацептивы для приема внутрь*

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

#### **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 ЗНС, на фоне лечения венлафаксином, в особенности при одновременном применении других серотонинергических препаратов (в том числе СИОЗС, 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 «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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, препарата 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 удлинено  $T_{1/2}$  препарата из плазмы крови. У таких пациентов препарата 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 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 тахикардиями.

#### *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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочное действие»).

#### *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 «Побочное действие»). 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 «Способ применения и дозы»). 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.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Применение у детей и подростков моложе 18 лет*

Препарат Венлафаксин Органика не следует применять у детей и подростков моложе 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (главным образом агрессивность, оппозиционное поведение и раздражение) наблюдались наиболее часто в ходе клинических исследований у детей и подростков, получавших антидепрессанты, в сравнении с теми, кто получал плацебо. Если по клиническим показаниям принимается решение о назначении препарата, пациент должен находиться под строгим контролем на предмет возникновения суицидальных симптомов. Кроме того, данные о долгосрочной безопасности у детей и подростков в отношении роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития отсутствуют.

#### *Алкоголь*

Во время лечения препаратом Венлафаксин рекомендуется воздерживаться от приема алкоголя.

#### *Специальная информация о вспомогательных веществах*

##### Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказано принимать этот препарат.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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).

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 37,5 мг и 75 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

5 лет. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства/Наименование организации, принимающей претензии от потребителей**

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»), Россия, 654034, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3, тел. (3843) 994-222, факс 994-200, root@organica.su.

Директор по развитию  
АО «Органика»



А.А. Лянгус