

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алвента® 37,5 мг, 75 мг и 150 мг, капсулы с модифицированным высвобождением
Venlafaxine

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит венлафаксина гидрохлорида 42,43 мг, 84,85 мг или 169,70 мг, что эквивалентно 37,5 мг, 75 мг или 150 мг венлафаксина, соответственно.

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

- Сахароза: 29,9 мг/капсула (для дозировки 37,5 мг), 59,8 мг/капсула (для дозировки 75 мг), 119,6 мг/капсула (для дозировки 150 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением

Капсулы 37,5 мг: капсулы наполнены пеллетами белого или почти белого цвета. Корпус капсулы белого цвета, колпачок капсулы коричневатого-розового цвета.

Капсулы 75 мг: капсулы наполнены пеллетами белого или почти белого цвета. Корпус и колпачок капсулы светло-розового цвета.

Капсулы 150 мг: капсулы наполнены пеллетами белого или почти белого цвета. Корпус и колпачок капсулы оранжево-коричневого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение больших эпизодов депрессии.

Профилактика рецидивов больших эпизодов депрессии.

Лечение генерализованных тревожных расстройств.

Лечение социальных тревожных расстройств.

Лечение панических расстройств с/без агорафобии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Большие эпизоды депрессии

Рекомендуемая начальная доза для венлафаксина капсул с модифицированным высвобождением (пролонгированного действия) составляет 75 мг один раз в сутки. У пациентов, не отвечающих на начальную дозу 75 мг/сутки, для получения пользы от препарата дозу можно увеличивать до максимальной - 375 мг/сутки. Повышение дозы может быть проведено с интервалами в 2 недели или более. При тяжелых симптомах, если это клинически необходимо, допускается увеличение дозы с меньшими интервалами, но не менее чем через 4 дня.

В связи с риском возникновения дозозависимых нежелательных реакций повышение дозы необходимо проводить только после клинической оценки (см. раздел 4.4). Должна поддерживаться наименьшая эффективная доза.

Пациенты должны получать лечение в течение продолжительного периода, как правило, несколько месяцев или дольше. Необходимо регулярно проводить оценку эффективности лечения в каждом конкретном случае. Длительное лечение также может применяться для профилактики рецидивов больших эпизодов депрессии (БЭД). В большинстве случаев рекомендуемая доза для профилактики рецидивов БЭД такая же, как и при лечении текущего эпизода.

Прием антидепрессантов должен продолжаться в течение не менее шести месяцев после наступления ремиссии.

Генерализованные тревожные расстройства

Рекомендованная начальная доза для венлафаксина пролонгированного действия составляет 75 мг один раз в сутки. Для пациентов, не отвечающих на начальную дозу 75 мг/сутки, для получения пользы от препарата дозу можно увеличивать до максимальной - 225 мг/сутки. Повышение дозы можно проводить с интервалом 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых нежелательных реакций повышение дозы необходимо проводить только после клинической оценки (см. раздел 4.4). Должна поддерживаться наименьшая эффективная доза.

Пациенты должны получать лечение в течение продолжительного промежутка времени, как правило, несколько месяцев или дольше. Необходимо регулярно проводить оценку эффективности лечения в каждом конкретном случае.

Социальные тревожные расстройства

Рекомендуемая доза для венлафаксина пролонгированного действия составляет 75 мг один раз в сутки. Нет доказательств появления дополнительных преимуществ при повышении дозы препарата.

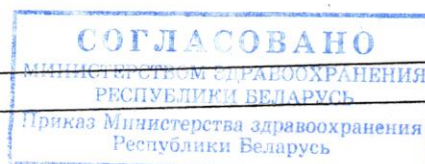
Тем не менее, отдельным пациентам, у которых начальная доза 75 мг/сутки не оказывает терапевтического действия, следует рассмотреть возможность увеличения дозы до максимальной - 225 мг/сутки. Повышение дозы можно проводить с интервалами в 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых нежелательных реакций повышение дозы необходимо проводить только после клинической оценки (см. раздел 4.4). Необходимо поддерживать наименьшую эффективную дозу.

Пациенты должны получать лечение в течение продолжительного времени, как правило, несколько месяцев или дольше. Необходимо регулярно проводить оценку эффективности лечения в каждом конкретном случае.

Панические расстройства

31.07.2025



Стр 2 из 23

7626 - 2020

Рекомендовано назначение 37,5 мг/сутки венлафаксина пролонгированного действия в течение 7 дней. Затем дозу необходимо увеличить до 75 мг/сутки.

Для пациентов, не отвечающих на начальную дозу 75 мг/сутки, для получения пользы от препарата дозу можно увеличить до максимальной - 225 мг/сутки. Повышение дозы можно проводить с интервалом 2 недели или более.

В связи с риском дозозависимых нежелательных реакций повышение дозы необходимо проводить только после клинической оценки (см. раздел 4.4). Должна поддерживаться наименьшая эффективная доза.

Пациенты должны получать лечение в течение продолжительного промежутка времени, как правило, несколько месяцев или дольше. Необходимо регулярно проводить оценку эффективности лечения в каждом конкретном случае.

Применение у пожилых пациентов

У пожилых пациентов нет необходимости корректировать дозу. Однако следует соблюдать осторожность (например, в связи с возможной почечной недостаточностью, вероятностью изменения чувствительности и афинности нейромедиаторов, развивающихся с возрастом). Таким пациентам всегда назначают наименьшую эффективную дозу, а при необходимости повышения дозы пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Венлафаксин не рекомендован для применения у детей и подростков.

Контролируемое клиническое исследование у детей и подростков с большими депрессивными расстройствами не показало эффективности и не смогло доказать необходимость использования венлафаксина у этих пациентов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Эффективность и безопасность венлафаксина для других показаний у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности следует рассмотреть возможность снижения дозы в целом на 50 %. Тем не менее, в связи с отличием клиренса у разных пациентов, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Данные о применении у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены. Рекомендуется соблюдать осторожность; должна быть рассмотрена возможность снижения дозы более чем на 50 %. При лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо оценить соотношение потенциальной пользы и риска.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Несмотря на то, что нет необходимости корректировать дозу для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30 - 70 мл/мин (0,5 и 1,15 мл/с), необходимо соблюдать осторожность. Для пациентов, которым необходим гемодиализ, а также для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин или < 0,5 мл/с) следует снизить дозу

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

31.07.2025

Стр 3 из 23

на 50 %. В связи с внутригрупповой вариабельностью клиренса у этих пациентов, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Синдром отмены, наблюдаемый при прекращении приема венлафаксина

Необходимо избегать внезапной отмены препарата. При прекращении лечения венлафаксином дозу необходимо уменьшать постепенно в течение как минимум одной - двух недель, для снижения риска возникновения синдрома отмены (см. разделы 4.4. и 4.8). Однако, период времени, необходимый для постепенного снижения дозы и степень снижения дозы могут зависеть от дозы, продолжительности терапии и индивидуального ответа пациента. Некоторым пациентам может потребоваться продолжительная постепенная отмена препарата в течение нескольких месяцев или дольше. Если симптомы непереносимости развились после снижения дозы или после отмены лечения, то можно рассмотреть возможность возобновления приема в ранее назначенной дозе. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленно.

Способ применения

Для перорального применения.

Рекомендовано принимать капсулы венлафаксина с пролонгированным действием во время еды приблизительно в одно и то же время дня. Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Капсулы нельзя разламывать, измельчать, разжевывать или растворять.

Пациенты, которые принимают таблетки венлафаксина с быстрым высвобождением венлафаксина, могут быть переведены на капсулы венлафаксина с модифицированным высвобождением (пролонгированного действия) в ближайшей эквивалентной суточной дозе. Например, таблетки с быстрым высвобождением венлафаксина 37,5 мг два раза в сутки можно заменить на капсулы с модифицированным высвобождением венлафаксина 75 мг один раз в сутки. Может потребоваться индивидуальная коррекция дозы.

Капсулы венлафаксина с пролонгированным действием содержат сфероиды, которые медленно высвобождают активное вещество в пищеварительный тракт. Нерастворимая часть этих сфероидов выводится из организма и может быть видна в фекалиях.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

Совместное применение с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) противопоказано из-за риска развития серотонинового синдрома, сопровождающегося такими симптомами как психомоторное возбуждение, тремор и гипертермия.

Прием венлафаксина нельзя начинать раньше, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми ИМАО.

Прием венлафаксина необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми ИМАО (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Передозировка

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 4 из 23

7626 - 2020

Пациентам следует рекомендовать не употреблять алкоголь, учитывая его влияние на ЦНС и возможность клинического ухудшения психиатрических состояний, а также возможность нежелательных взаимодействий с венлафаксином, включая угнетающее действие на ЦНС (см. раздел 4.5). Сообщалось о передозировке венлафаксина преимущественно в сочетании с алкоголем и/или другими лекарственными препаратами, включая случаи с летальным исходом (см. раздел 4.9).

Для снижения риска передозировки необходимо назначать наименьшие эффективные дозы (см. раздел 4.9).

Суицид / суицидальные мысли или клинические ухудшения

Депрессия может сопровождаться повышенным риском суицидальных мыслей, нанесением себе вреда и суицидом (явления, связанные с суицидом). Этот риск сохраняется до развития значительной ремиссии. Так как улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель лечения или более, пациенты должны тщательно наблюдаться до развития такого улучшения. Клинический опыт свидетельствует о возможном повышении риска суицида на ранней стадии терапии.

Другие психиатрические состояния, при которых назначается венлафаксин, также могут быть связаны с повышением риска событий, связанных с суицидом. К тому же эти состояния часто сочетаются с большим депрессивным расстройством. Те же меры предосторожности, которые соблюдаются при лечении пациентов с большими депрессивными расстройствами, следует выполнять и при лечении пациентов с другими психиатрическими расстройствами.

Известно, что пациенты с суицидальными явлениями в анамнезе, а также лица, у которых в значительной степени проявляются суицидальные мысли до начала лечения, имеют высокий риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток, и поэтому должны тщательно наблюдаться во время лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований взрослых пациентов с психиатрическими расстройствами, принимающих антидепрессанты, показал повышенный риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов младше 25 лет.

Пациентам с высоким риском требуется тщательное наблюдение во время медикаментозного лечения, особенно в начале лечения и при изменении доз. Пациенты (и опекуны пациентов) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения на предмет клинических ухудшений, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений поведения, и немедленном обращении за медицинской помощью при появлении этих симптомов.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Алвента не должна назначаться при лечении детей и подростков до 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (главным образом агрессия, враждебное поведение и гнев) наблюдались наиболее часто в клинических исследованиях среди детей и подростков, находящихся на лечении антидепрессантами, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Если на основании клинической необходимости было принято решение о лечении, необходимо тщательно следить за проявлением суицидальных симптомов у пациента. Кроме того, долгосрочные данные по безопасности у детей и подростков, касающиеся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития, недостаточны.

Серотониновый синдром

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАРОВООХРАНЕЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 5 из 23

Как и при приеме других серотонинергических препаратов при лечении венлафаксином может возникнуть потенциально опасный для жизни серотониновый синдром, особенно при совместном приеме с другими препаратами, имеющими влияние на серотонинергическую нейромедиаторную систему (включая триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН), трициклические антидепрессанты, амфетамины, литий, сибутрамин, *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный), опиоиды [например, бупренорфин, фентанил, их аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин]), с препаратами, которые нарушают процесс метаболизма серотонина (ИМАО, например, метиленовый синий), с серотониновыми прекурсорами (такими как добавки триптофана), или с антипсихотическими препаратами, или другими антагонистами дофамина (см. разделы 4.3 и 4.5).

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического статуса (например, психомоторное возбуждение, галлюцинации, кома), расстройства вегетативной нервной системы (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нейромышечные отклонения (например, гиперрефлексия, расстройство координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея). В наиболее тяжелой форме, серотониновый синдром может напоминать ЗНС, который включает гипертермию, ригидность мышц, расстройство вегетативной нервной системы, с возможным быстрым колебанием жизненных показателей и изменением психического состояния.

Если сопутствующее лечение венлафаксином и другими средствами, влияющими на серотонинергическую и/или допаминергическую системы нейромедиаторов, клинически обусловлено, рекомендуют тщательное наблюдение за пациентом, особенно во время начала лечения и при увеличении дозы.

Сочетание венлафаксина с серотониновыми прекурсорами (такими как триптофановые добавки) не рекомендуется.

Узкоугольная глаукома

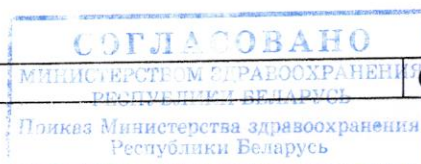
В связи с приемом венлафаксина может возникнуть мидриаз. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с повышенным внутриглазным давлением или пациентами с риском острой узкоугольной глаукомы (закрытоугольной глаукомы).

Артериальное давление

У некоторых пациентов, получавших венлафаксин, наблюдалось дозозависимое повышение артериального давления. В постмаркетинговом периоде были зарегистрированы несколько случаев значительного повышения артериального давления, требующего немедленного лечения. До начала лечения все пациенты должны проходить тщательное обследование по поводу высокого артериального давления, также необходим контроль предшествующей гипертензии и периодический контроль артериального давления после начала лечения и повышения дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, у которых основное заболевание может сопровождаться повышением артериального давления, например, при нарушении сердечной функции.

Сердечный ритм

31.07.2025



Стр 6 из 23

7626 - 2020

Возможно учащение сердечного ритма, особенно при приеме высоких доз. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, у которых основное заболевание может сопровождаться увеличением частоты сердечного ритма.

Сердечные заболевания и риск аритмии

Нет достаточного опыта применения венлафаксина у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих нестабильной ишемической болезнью сердца. Поэтому у таких пациентов его следует применять с осторожностью.

В постмаркетинговом периоде при приеме венлафаксина зарегистрированы случаи пролонгации QTc, желудочковой тахикардии типа «пируэт» (TdP), желудочковой тахикардии и сердечных аритмий с летальным исходом, особенно при передозировке или у пациентов с другими факторами риска развития пролонгации QTc/TdP. Необходимо оценить соотношение риск / польза, прежде чем назначать венлафаксин пациентам с высоким риском серьезных сердечных аритмий или пролонгации QTc (см. раздел 5.1).

Судороги

При терапии венлафаксином могут развиваться судороги. Как и все антидепрессанты, венлафаксин с осторожностью должен применяться пациентами с судорогами в анамнезе. Данные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Следует прекратить лечение пациентов, у которых развились судорожные приступы.

Гипонатриемия

При приеме венлафаксина отмечены случаи гипонатриемии и/или синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона. Это явление наиболее часто наблюдалось у пациентов с гиповолемией или обезвоживанием. Большому риску в отношении данного явления подвержены пожилые пациенты, принимающие диуретики, и пациенты с риском развития гиповолемии.

Патологическое кровотечение

Лекарственные препараты, ингибирующие обратный захват серотонина, могут приводить к снижению функции тромбоцитов. Кровотечения, связанные с СИОЗС и ИОЗСН, варьировались от кровоподтеков, гематом, носовых кровотечений и петехий до желудочно-кишечных и угрожающих жизни кровотечений. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов, принимающих венлафаксин. Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина венлафаксин следует с осторожностью назначать пациентам, предрасположенным к кровотечениям, включая пациентов, принимающих антикоагулянты и ингибиторы тромбоцитов.

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

Сывороточный холестерин

В клинических плацебо-контролируемых исследованиях было отмечено клинически значимое повышение уровня холестерина сыворотки крови у 5,3 % пациентов, получающих венлафаксин, и у 0,0 % пациентов, получающих плацебо, на протяжении не менее 3 месяцев. При длительном приеме препарата целесообразно проводить контроль уровня сывороточного холестерина.

Совместное применение со средствами для снижения массы тела

31.07.2025		СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	Стр 7 из 23
------------	--	---	-------------

7626 - 2020

Безопасность и эффективность терапии венлафаксином в сочетании с препаратами, снижающими массу тела, включая фентермин, не установлены. Совместное введение венлафаксина и препаратов, стимулирующих снижение веса, не рекомендуется. Венлафаксин не предназначен для снижения веса, в том числе в комбинации с другими препаратами.

Мания / гипомания

У небольшого числа пациентов с аффективными расстройствами, получающих антидепрессанты, в том числе венлафаксин, могут наблюдаться мания / гипомания. Как и другие антидепрессанты, следует с осторожностью назначать венлафаксин пациентам с биполярным аффективным расстройством в анамнезе или семейном анамнезе.

Агрессия

У небольшого числа пациентов на фоне лечения антидепрессантами, в том числе венлафаксином, может наблюдаться агрессия. Данные симптомы отмечались в начале лечения, при увеличении дозы и прекращении лечения. Как и другие антидепрессанты, следует с осторожностью назначать венлафаксин пациентам с агрессией в анамнезе.

Прекращение лечения

Известно, что при приеме антидепрессантов возможны эффекты отмены, которые иногда могут быть длительными и тяжелыми. Суицид / суицидальные мысли и агрессия наблюдались у пациентов при отмене препарата или изменении режима его дозирования. Следовательно, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением при снижении дозы или во время прекращения приема (см. раздел 4.4). Также при прекращении лечения (особенно резком) часто проявляется синдром отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях нежелательные реакции, наблюдаемые при прекращении лечения (постепенном снижении дозы и после этого), развивались примерно у 31 % пациентов, принимавших венлафаксин, и у 17 % пациентов, получавших плацебо.

Риск симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе от длительности лечения и применяемых доз, а также скорости снижения дозы. Наиболее часто встречаются головокружение, нарушения чувственного восприятия (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сны), возбуждение и тревога, тошнота и/или рвота, тремор или головная боль, нарушение зрения и повышение артериального давления. Обычно эти симптомы слабо или умеренно выраженные; однако, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Как правило, они проявляются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но в очень редких случаях сообщалось о развитии подобных симптомов у пациентов, которые случайно пропустили дозу. Обычно эти симптомы проходят сами по себе в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут сохраняться более длительное время (2 - 3 месяца и более). Поэтому при отмене лечения рекомендуется постепенно снижать дозу венлафаксина, в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от реакции пациента (см. раздел 4.2). У некоторых пациентов отмена препарата может занять месяцы или дольше.

Акатизия / психомоторное беспокойство

Применение венлафаксина связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или тревожащим пациента беспокойством с потребностью двигаться, часто в сочетании с неспособностью сидеть или стоять на месте. Это наиболее часто развивается в

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАРУБЕЖНОГО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАРУБЕЖНОГО
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 8 из 23

течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы может оказать неблагоприятное воздействие на пациентов с подобными симптомами.

Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции при сохранении симптомов, несмотря на отмену данных препаратов.

Сухость во рту

Сухость во рту проявилась у 10 % пациентов, принимающих венлафаксин. Это может повышать риск кариеса. Пациентам необходимо разъяснить важность гигиены зубов.

Сахарный диабет

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или венлафаксина может повлиять на гликемический контроль. Может возникнуть необходимость изменения дозы инсулина и/или пероральных противодиабетических препаратов.

Венлафаксин и результаты лабораторных тестов

У пациентов, принимающих венлафаксин, был зарегистрирован ложноположительный результат иммунологических скрининговых тестов на фенциклидин и амфетамин. Это связано с отсутствием специфичности данных скрининговых тестов. Ложноположительные результаты теста могут наблюдаться в течение нескольких дней после отмены терапии венлафаксином. С помощью подтверждающих тестов, таких как газовая хроматография/масс-спектрометрия, можно дифференцировать венлафаксин от фенциклидина и амфетамина.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Алвента содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы, синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы не должны принимать данный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Необратимые неизбирательные ИМАО

Венлафаксин не должен применяться в сочетании с необратимыми неизбирательными ИМАО. Прием венлафаксина не должен начинаться раньше, чем через 14 дней после окончания лечения необратимыми неизбирательными ИМАО. Прием венлафаксина должен быть прекращен не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми неизбирательными ИМАО (см. разделы 4.3 и 4.4).

Обратимый избирательный ингибитор МАО-А (моклубемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома не рекомендуется совместное применение венлафаксина и обратимых избирательных ИМАО, таких как моклубемид. Перерыв между началом лечения венлафаксином и предшествующим лечением обратимым

ингибитором МАО может быть более кратким – меньше 14 дней. Рекомендуется прекратить прием венлафаксина не менее чем за 7 дней до начала лечения обратимыми ИМАО (см. раздел 4.4).

Обратимый неизбирательный ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неизбирательным ИМАО; его не следует назначать пациентам, принимающим венлафаксин (см. раздел 4.4).

У пациентов, которые недавно прекратили прием ИМАО и начали прием венлафаксина или недавно прекратили терапию венлафаксином до начала приема ИМАО, наблюдались тяжелые нежелательные реакции. Эти реакции включают тремор, миоклонические судороги, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение лица, головокружение и гиперемию с признаками, напоминающими злокачественный нейролептический синдром, судорожные припадки и смерть.

Серотониновый синдром

Как и в случае других серотонинергических препаратов, при приеме венлафаксина может наблюдаться серотониновый синдром, особенно при совместном применении с другими средствами, которые оказывают действие на серотонинергическую нейромедиаторную систему (в том числе триптаны, СИОЗС, ИОЗСН, трициклические антидепрессанты, амфетамины, литий, сибутрамин, *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный), опиоиды [например, бупренорфин, фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин]), с лекарственными препаратами, нарушающими метаболизм серотонина (в том числе ИМАО, например, метиленовый синий), с прекурсорами серотонина (такими как добавки триптофана), с антипсихотическими препаратами или другими антагонистами дофамина (см. разделы 4.3 и 4.4).

Если по клиническим показаниям требуется совместное применение венлафаксина и СИОЗС, ИОЗСН или агониста серотониновых рецепторов (триптан), рекомендуется тщательное наблюдение пациента, особенно в начале лечения и при увеличении дозы. Не рекомендуется совместное применение венлафаксина и прекурсоров серотонина (таких как добавки триптофана) (см. раздел 4.4).

Вещества, действующие на ЦНС

Отсутствует систематическая оценка риска совместного применения венлафаксина и веществ, действующих на ЦНС. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при приеме венлафаксина в комбинации с веществами, действующими на ЦНС.

Этанол

Пациентам следует рекомендовать не употреблять алкоголь, учитывая его влияние на ЦНС и возможность клинического ухудшения психиатрических состояний, а также возможность неблагоприятного взаимодействия с венлафаксином, включая угнетающее действие на ЦНС.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Риск пролонгации QT и/или желудочковой тахикардии (например, типа «пируэт») возрастает при комбинации с другими препаратами, удлиняющими интервал QT. Следует избегать применения таких лекарственных препаратов совместно с венлафаксином (см. раздел 4.4).

Классы данных лекарственных препаратов включают:

- антиаритмические препараты класса Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин);
- некоторые макролиды (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые антибиотики на основе хинолона (например, моксифлоксацин).

Приведенный выше перечень не является исчерпывающим; также следует избегать совместного приема с другими препаратами, значительно удлиняющими интервал QT.

Влияние других лекарственных препаратов на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Фармакокинетическое исследование с участием CYP2D6 быстрых (БМ) и медленных (ММ) метаболизаторов показало увеличение AUC венлафаксина (70 % и 21 % для CYP2D6 ММ и БМ, соответственно) и О-десметилвенлафаксина (33 % и 23 % для CYP2D6 ММ и БМ, соответственно) после приема кетоконазола. Совместное применение ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, интраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина могут повысить уровни венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментами цитохрома P450

Исследования *in vivo* показали, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не ингибирует CYP3A4 (алпразол и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин), и CYP2C9 (толбутамид), или CYP2C19 (диазепам) *in vivo*.

Литий

Возможно развитие серотонинового синдрома при совместном применении венлафаксина и лития (см. раздел «Серотониновый синдром»).

Диазепам

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита, десметилдиазепама. Диазепам не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. Не известно о фармакокинетическом и/или фармакодинамическом взаимодействии с другими бензодиазепинами.

Имипрамин

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. При приеме 75 мг – 150 мг венлафаксина в сутки наблюдалось дозозависимое повышение AUC 2-ОН-деспирамина в 2,5 - 4,5 раза. Имипрамин не влияет на фармакокинетику венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина и имипрамина.

Галоперидол

Фармакокинетическое исследование с галоперидолом показало снижение общего перорального клиренса на 42 %, повышение AUC на 70 %, повышение C_{max} на 88 %, но изменение периода полувыведения галоперидола не наблюдалось. Это необходимо учитывать

при лечении пациентов, получающих галоперидол совместно с венлафаксином. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Рисперидон

Венлафаксин повышает AUC рисперидона на 50 %, однако не нарушает в значимой степени фармакокинетический профиль общей активной фракции (рисперидон плюс 9-гидроксирисперидон). Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Метопролол

В результате совместного применения венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в исследовании фармакокинетического взаимодействия обоих лекарственных препаратов концентрация метопролола в плазме крови повысилась примерно на 30 - 40 %, без изменения концентрации в плазме его активного метаболита, α -гидроксиметопролола. Клиническая значимость этого результата для пациентов, страдающих гипертензией, неизвестна. Метопролол не влияет на фармакокинетический профиль венлафаксина или его активного метаболита О-десметилвенлафаксина. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме венлафаксина и метопролола.

Индинавир

Фармакокинетическое исследование с индинавиром показало снижение AUC индинавира на 28 % и снижение C_{max} индинавира на 36 %. Индинавир не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Пероральные контрацептивы

В постмаркетинговом периоде сообщалось о нежелательных беременностях у пациенток, принимавших оральные контрацептивы совместно с венлафаксином, однако четких доказательств того, что эти беременности были результатом лекарственного взаимодействия с венлафаксином, нет. Исследование взаимодействия с гормональными контрацептивами не проводилось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Недостаточно данных о применении венлафаксина у беременных женщин.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Венлафаксин должен назначаться беременным женщинам, только если ожидаемая польза превышает возможные риски.

Как и в случае с другими ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС/ИОЗСН), у новорожденных может наблюдаться синдром отмены, если венлафаксин принимался до самых родов или незадолго до этого. У некоторых новорожденных, подвергшихся действию венлафаксина в конце третьего триместра, развивались осложнения, требующие парентерального питания, вспомогательной искусственной вентиляции легких или длительной госпитализации. Такие осложнения могут возникнуть непосредственно после родов.

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

Эпидемиологические данные позволяют предположить, что использование избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности, особенно в конце беременности, может повышать риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Хотя исследований по изучению связи легочной гипертензии и терапии ИОЗСН не проводилось, принимая во внимание схожий механизм действия (угнетение обратного захвата серотонина), нельзя не учитывать этот потенциальный риск при назначении венлафаксина.

Если мать принимала СИОЗС/ИОЗСН в конце беременности, у новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: раздражительность, тремор, гипотензия, постоянный плач и проблемы с сосанием или сном. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются сразу после родов или в течение 24 часов.

Грудное вскармливание

Венлафаксин и его активный метаболит, О-десметилвенлафаксин, выделяются с грудным молоком. В постмаркетинговом периоде у детей, находившихся на грудном вскармливании, наблюдались раздражительность, плач и нарушения сна. После отмены грудного вскармливания также наблюдались симптомы, аналогичные симптомам отмены. Нельзя исключить риск у детей на грудном вскармливании. Таким образом, решение о продолжении / прерывании грудного вскармливания или терапии препаратом Алвента следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Алвента для женщины.

Фертильность

При проведении исследований наблюдалось снижение фертильности, как у мужских, так и женских особей крыс, которые принимали О-десметилвенлафаксин. Влияние препарата на фертильность человека неизвестно (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Любой психотропный лекарственный препарат может влиять на мышление, принятие решений и моторику. Поэтому пациенты, получающие венлафаксин, должны быть предупреждены о возможном изменении их способности управлять транспортными средствами или опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Суммарный профиль безопасности

Очень часто ($> 1/10$) в клинических исследованиях наблюдались тошнота, сухость во рту, головная боль и потливость (включая ночную потливость).

Таблица нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций перечислена по отдельным системам органов, категориям по частоте, в порядке уменьшения тяжести в каждой категории по частоте.

Частота определяется следующим образом: 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 неизвестна (нельзя оценить согласно доступным данным).

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем				Агранулоцитоз*, апластическая анемия*, панцитопения*, нейтропения*	Тромбоцитопения*	
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактическая реакция*		
Нарушения со стороны эндокринной системы				Неадекватная секреция антидиуретического гормона*	Увеличение уровня пролактина в крови*	
Нарушения со стороны метаболизма и питания		Снижение аппетита		Гипонатриемия*		
Психические расстройства	Бессонница	Спутанность сознания*, деперсонализация*, необычные сновидения, нервозность, снижение либидо, тревожность*, аноргазмия	Мания, гипомания, галлюцинации, дереализация, патологический оргазм, апатия, бруксизм*	Делирий*		Суицидальные наклонности и суицидальное поведение ^a , агрессия ^b
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль*, вялость	Акатизия*, тремор, парестезия, дисгевзия	Обморок, миоклонические судороги, нарушение равновесия*, нарушение координации*, дискинезия*	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)*, серотониновый синдром*, конвульсии, дистония*	Поздняя дискинезия*	

7626 - 2020

Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения, включая нечеткое зрение, мидриаз, нарушение аккомодации		Закрывтоугольная глаукома*		
Нарушения со стороны органа слуха и системы лабиринта		Тиннитус*				Вертиго
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия, ощущение сердцебиения*		Желудочковая тахикардия типа «пируэт»*, фибриляция желудочков, пролонгация QT на кардиограмме*		Стрессовая кардиомиопатия (кардиомиопатия такоцубо)*
Сосудистые нарушения		Гипертензия, приливы	Ортостатическая гипотензия, гипотензия*			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Диспноэ*, зевота		Интерстициальная болезнь легких*, легочная эозинофилия*		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, сухость во рту, запор	Рвота, диарея*	Желудочно-кишечное кровотечение*	Панкреатит*		
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы			Патологические показатели функции печени	Гепатит*		

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр. 15 из 23

7626 - 2020

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз* (включая ночную потливость)*	Сыпь, зуд*	Крапивница*, алоpecia*, экхимозы*, ангионевротический отек*, реакция фоточувствительности	Синдром Стивена-Джонсона*, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз*		
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей		Гипертонус		Рабдомиолиз*		
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы		Затрудненное начало мочеиспускания, задержка мочеиспускания, поллакиурия*	Непроизвольное мочеиспускание*			
Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочной железы		Меноррагия*, метроррагия*, нарушение эякуляции, эректильная дисфункция				Послеродовое кровотечение ^d
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения, усталость, озноб*			Кровоизлияния на слизистых оболочках*	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		Снижение массы тела, повышение массы тела, повышение уровня холестерина в сыворотке крови			Увеличение продолжительности кровотечения*	

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 16 из 23

* Нежелательные реакции выявлены в пострегистрационном периоде

^a Случаи суицидальных наклонностей и суицидального поведения наблюдались во время терапии венлафаксином или вскоре после отмены лечения (см. раздел 4.4).

^b Смотри раздел 4.4.

^c В длительных клинических исследованиях частота возникновения головной боли была такой же, как и у плацебо.

^d Об этом событии сообщалось для терапевтического класса СИОЗС/ИОЗСН (см. разделы 4.4, 4.6).

Отмена терапии

Прекращение приема венлафаксина (особенно резкое) часто приводит к синдрому отмены. Наиболее часто встречались головокружение, нарушение чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), тревожность или беспокойство, тошнота и/или рвота, тремор, вертиго, головная боль и гриппоподобный синдром, нарушение зрения и повышение артериального давления. Обычно эти реакции легкой или умеренной степени тяжести и проходят сами собой; однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. Таким образом, в случае отсутствия необходимости продолжать лечение венлафаксином, рекомендуется прекращать прием препарата постепенно снижая его дозу. Однако у некоторых пациентов наблюдались тяжелая агрессия и суицидальные мысли при снижении дозы или во время отмены препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Педиатрическая популяция

В целом, профиль нежелательных реакций венлафаксина (в плацебо-контролируемых клинических исследованиях) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был похож на профиль у взрослых. Как и у взрослых, наблюдалось снижение аппетита, снижение массы тела, повышение артериального давления и повышение уровня холестерина в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

В педиатрических клинических исследованиях наблюдались нежелательные реакции в виде суицидальной наклонности. Также было отмечено повышение враждебности и увеличение случаев самоповреждения, особенно в случае больших депрессивных эпизодов.

В частности, у педиатрических пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции: абдоминальная боль, возбуждение, диспепсия, экхимозы, носовые кровотечения 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.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242-00-29; факс: +375(17)242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

В постмаркетинговом периоде зарегистрированы случаи передозировки венлафаксином, преимущественно в комбинации с алкоголем и/или другими лекарственными препаратами, в том числе случаи со смертельным исходом. К наиболее частым симптомам передозировки относятся: тахикардия, изменение уровня сознания (от сонливости до комы), мидриаз, судороги и рвота. Другие зарегистрированные симптомы передозировки включали электрокардиографические изменения (например, удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS (см. раздел 5.1)), желудочковую тахикардию, брадикардию, гипотензию, гипогликемия, вертиго и смерть. Симптомы тяжелого отравления могут возникнуть у взрослых после приема примерно 3 граммов венлафаксина.

В опубликованных ретроспективных исследованиях сообщается, что передозировка венлафаксином может быть связана с повышением риска смертельных случаев по сравнению с антидепрессантами - избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина, но ниже, чем при приеме трициклических антидепрессантов. Эпидемиологические исследования показали, что риск суицида у пациентов, принимающих венлафаксин выше, чем у пациентов, получающих избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина. Не ясно, в какой мере эти результаты могут быть связаны с токсичностью венлафаксина при передозировке, а какие - с некоторыми характеристиками пациентов, принимающих венлафаксин.

Рекомендуемое лечение

Тяжелое отравление может потребовать комплексного неотложного лечения и наблюдения. Поэтому в случае подозрения на передозировку венлафаксином немедленно свяжитесь с [например, рекомендуется национальный информационный центр по отравлениям, специалист по отравлениям, адаптированный на национальном уровне].

Рекомендуется общее поддерживающее и симптоматическое лечение; необходимо проводить мониторинг сердечного ритма и основных показателей состояния организма. При наличии риска аспирации, не рекомендуют вызывать рвоту. Промывание желудка показано, если проводится вскоре после приема, или у пациентов с соответствующими симптомами. Прием активированного угля также может снизить всасывание активного вещества. Форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови малоэффективны. Для венлафаксина неизвестны специфические антидоты.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики, другие антидепрессанты. Код АТХ: N06AX16.

Механизм действия

Считается, что антидепрессивный эффект венлафаксина связан с усилением нейротрансмиттерной активности в центральной нервной системе. Доклинические исследования показали, что венлафаксин и его основной метаболит, О-десметилвенлафаксин (ОДВ), являются ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Также венлафаксин слабо угнетает обратный захват дофамина. Венлафаксин и его активный

7626 - 2020

метаболит снижают β - адренергическую реакцию, как при однократном, так и при постоянном применении. Венлафаксин и ОДВ имеют очень схожее действие с точки зрения обратного захвата нейромедиаторов и рецепторного связывания.

Венлафаксин практически не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым (H1), α 1-адренергическим рецепторам головного мозга крысы в условиях *in vitro*. Фармакологическая активность в отношении этих рецепторов может быть связана с различными нежелательными реакциями, характерными для других антидепрессантов, например, антихолинергического, седативного действия, а также со стороны сердечно-сосудистой системы.

Венлафаксин не угнетает активность моноаминоксидазы (MAO).

Исследования *in vitro* выявили, что венлафаксин практически не обладает сродством к опиатным или бензодиазепиновым рецепторам.

Клиническая эффективность и безопасность

Большие эпизоды депрессии

Эффективность венлафаксина с быстрым высвобождением при лечении больших эпизодов депрессии была продемонстрирована в пяти рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых краткосрочных исследованиях продолжительностью 4 - 6 недель для доз до 375 мг/сутки. Эффективность венлафаксина пролонгированного действия при лечении больших депрессивных эпизодов была продемонстрирована в двух плацебо - контролируемых краткосрочных исследованиях продолжительностью 8 и 12 недель, включающих дозы 75 - 225 мг/сутки.

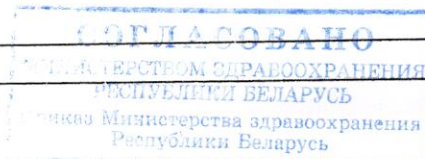
В одном долгосрочном исследовании взрослые амбулаторные пациенты, которые участвовали в 8-недельном открытом исследовании венлафаксина пролонгированного действия (75, 150 или 225 мг), были рандомизированы в группы: продолжающую принимать назначенную дозу венлафаксина пролонгированного действия или принимающую плацебо в течение 26 недель для выявления рецидива.

Во втором долгосрочном исследовании эффективность венлафаксина для профилактики повторных появлений эпизодов депрессии в течение 12 месяцев была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с рецидивами больших эпизодов депрессии, у которых наблюдался терапевтический эффект при лечении венлафаксином (100 - 200 мг/сутки, по схеме дважды в день) при последнем эпизоде депрессии.

Генерализованное тревожное расстройство

Эффективность капсул с модифицированным высвобождением (пролонгированного действия) венлафаксина при лечении генерализованного тревожного расстройства (ГТР) была установлена в двух 8-недельных плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой (75 - 225 мг/сутки), одном 6 - месячном плацебо-контролируемом исследовании с

31.07.2025



Стр 19 из 23

7626 - 2020

фиксированной дозой (75 - 225 мг/сутки) и одним 6-месячным плацебо-контролируемым исследованием с изменяющейся дозой (37,5, 75 и 150 мг/сутки) у взрослых пациентов.

Хотя наблюдалось преимущество дозы 37,5 мг/сутки над плацебо, эта доза не может достоверно считаться такой же эффективной, как более высокие дозы.

Социальное тревожное расстройство

Эффективность капсул с модифицированным высвобождением (пролонгированного действия) венлафаксина при лечении социального тревожного расстройства была установлена в четырех двойных слепых 12-недельных, мультицентровых, плацебо-контролируемых исследованиях с параллельными группами с изменяющейся дозой, 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной/изменяющейся дозой при участии взрослых амбулаторных пациентов. Пациенты получали дозы в диапазоне 75 - 225 мг/сутки. В 6-месячном исследовании не наблюдалось доказательств большей эффективности в группе, принимавшей дозу 150 - 225 мг/сутки по сравнению с группой, принимавшей 75 мг/сутки.

Панические расстройства

Эффективность капсул пролонгированного действия венлафаксина при лечении панического расстройства была установлена в двух двойных слепых, 12-недельных, мультицентровых, плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых амбулаторных пациентов, страдающих паническими расстройствами с/без агорафобии. Начальная доза в исследовании пациентов с паническими расстройствами составила 37,5 мг/сутки в течение 7 дней. Затем пациенты получали фиксированные дозы 75 или 150 мг/сутки в одном исследовании и 75 или 225 мг/сутки во втором исследовании.

Так же была установлена эффективность в одном долгосрочном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, с параллельными группами на предмет долгосрочной безопасности, эффективности и профилактики рецидива у взрослых амбулаторных пациентов, которые реагировали на лечение в открытом исследовании. Пациенты продолжали получать те же дозы венлафаксина пролонгированного действия, которые они получали в конце открытой фазы (75, 150 или 225 мг).

Электрофизиология сердца

В специализированном детальном исследовании QTc на здоровых субъектах применение венлафаксина в дозе, превышающих терапевтическую - 450 мг/день (по 225 мг два раза в день) не вызывало удлинение интервала QT до какой-либо клинически значимой степени. Тем не менее, были зарегистрированы постмаркетинговые случаи пролонгации QTc/желудочковой аритмии типа «пируэт» и желудочковой аритмии, особенно при передозировке или у пациентов с другими факторами риска удлинения/децентрализации QTc/желудочковой аритмии типа «пируэт» (см. разделы 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетические свойства

Венлафаксин быстро метаболизируется, сначала до активного метаболита, О-десметилвенлафаксина (ОДВ). Средний период полувыведения венлафаксина и ОДВ составил 5 ± 2 и 11 ± 2 часов, соответственно. Равновесная концентрация венлафаксина и ОДВ

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 20 из 23

достигается в течение 3 дней перорального лечения многократным приемом. Венлафаксин и ОДВ демонстрируют линейную кинетику в диапазоне доз 75 - 450 мг/сутки.

Всасывание

Не менее 92 % венлафаксина всасывается после однократного приема внутрь венлафаксина с немедленным высвобождением. Абсолютная биодоступность составляет 40 – 45 %, что связано с пресистемным метаболизмом. После приема венлафаксина с немедленным высвобождением пик концентрации венлафаксина и ОДВ в плазме достигается за 2 и 3 часа, соответственно. После приема капсул с модифицированным высвобождением пик концентрации венлафаксина и ОДВ в плазме достигается в течение 5,5 и 9 часов, соответственно. При одинаковых суточных дозах венлафаксина в таблетках с с немедленным высвобождением и в капсулах пролонгированного действия, капсулы пролонгированного действия всасываются медленнее, но в той же степени, что таблетки с немедленным высвобождением. Пища не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

Венлафаксин и ОДВ в терапевтических дозах имеют минимальное связывание с белками плазмы человека (27 % и 30 %, соответственно). Объем распределения венлафаксина при равновесной концентрации составляет $4,4 \pm 1,6$ л/кг после внутривенного введения.

Биотрансформация

Венлафаксин подвергается интенсивному метаболизму в печени. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что венлафаксин биотрансформируется до своего активного метаболита ОДВ с помощью фермента CYP2D6. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что венлафаксин метаболизируется до менее активного метаболита, N-десметилвенлафаксина с помощью фермента CYP3A4. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что венлафаксин является слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Выведение

Венлафаксин и его метаболиты в основном выводятся через почки. Примерно 87 % дозы венлафаксина выделяется в мочу в течение 48 часов в виде неизмененного венлафаксина (5 %), неконъюгированного ОДВ (29 %), конъюгированного ОДВ (26 %) или других второстепенных неактивных метаболитов (27 %). Средняя величина клиренса венлафаксина и ОДВ в равновесном состоянии в плазме $\pm$ SD соответственно составляет $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст пациента незначительно влияют на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ.

Быстрые / медленные метаболизаторы CYP2D6

7626 - 2020

Концентрация венлафаксина в плазме выше у CYP2D6 медленных метаболизаторов, чем у быстрых метаболизаторов. Поскольку суммарная экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ сходна у медленных и быстрых метаболизаторов, нет необходимости в разных режимах дозирования венлафаксина для этих двух групп.

Пациенты с печеночной недостаточностью

По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью А и В) период полувыведения венлафаксина и ОДВ увеличивался. Пероральный клиренс венлафаксина и ОДВ понижался. Была отмечена большая степень вариабельности между пациентами. Существуют ограниченные данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения венлафаксина увеличивался примерно на 180 %, а клиренс снижался примерно на 57 % по сравнению с нормальными пациентами, тогда как период полувыведения ОДВ увеличивался примерно на 142 %, а клиренс снижался примерно на 56 %. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и нуждающихся в гемодиализе необходимо проводить коррекцию дозы (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования с венлафаксином на крысах и мышах не выявили признаков канцерогенеза. Венлафаксин не был мутагенным в широком диапазоне тестов *in vitro* и *in vivo*.

В исследованиях на животных, касающихся репродуктивной токсичности, у крыс обнаружено снижение массы тела детенышей, увеличение мертворожденных крысят и увеличение смертности крысят в течение первых 5 дней лактации. Причина смертности не известна. Эти эффекты возникали при дозе 30 мг/кг/сутки, в 4 раза превышающей суточную дозу для человека - 375 мг венлафаксина (в расчете на мг/кг). Доза, при которой эти эффекты отсутствовали, в 1,3 раза превышает дозу для человека. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Снижение фертильности наблюдалось в исследовании, в котором крысы мужского и женского пола подвергались воздействию ОДВ. Это воздействие было примерно в 1 – 2 раза больше, чем доза венлафаксина для человека - 375 мг/день. Значимость этого открытия для людей не известна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: сахарные сферы (сахар, кукурузный крахмал), гидроксипропилцеллюлоза, повидон К30, этилцеллюлоза, дибутилсебацинат, тальк; состав желатиновой капсулы: желатин, оксид железа красный, титана диоксид. Желатиновые капсулы для дозировок 75 мг и 150 мг дополнительно содержат оксид железа желтый.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

31.07.2025

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 22 из 23

6.3 Срок годности

3 года

Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 3,6 или 9 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

По 14 капсул в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 1,2,4 или 7 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.