

**ИНСТРУКЦИЯ**  
(информация для пациентов)  
по медицинскому применению препарата

**ВЕЛАФАКС**  
(Velafax)

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от «22» 09. 2015 № 937  
КПС №8 от 01.09.2015

**Международное непатентованное название: Венлафаксин**

**Состав:**

1 таблетка содержит: венлафаксина 37,5 мг в виде венлафаксина гидрохлорида или венлафаксина 75 мг в виде венлафаксина гидрохлорида, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, железа оксид желтый Е 172, натрия гликолат крахмал тип А, тальк, кремния диоксид безводный, магния стеарат.

**Описание:**

таблетки 37,5 мг

от желтого до светло желтого цвета таблетки, продолговатой формы, с линией разлома на обеих сторонах

таблетки 75 мг

от желтого до светло желтого цвета круглые таблетки с линией разлома на одной стороне и гравировкой «PLIVA» на другой стороне

Линия разлома не предназначена для разделения таблетки на две равные части.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептические лекарственные средства.

Антидепрессанты. Прочие 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 захват дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит ослабляют  $\beta$ -адренергические реакции как после разовой дозы, так и при постоянном применении. Венлафаксина и ОДВ имеют очень схожее действие с точки зрения обратного захвата нейромедиаторов и рецепторного связывания.

Венлафаксин практически не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым ( $H_1$ ),  $\alpha_1$ -адренергическим рецепторам головного мозга крысы в условиях *in vitro*. Фармакологическая активность в отношении этих рецепторов может быть связана с различными побочными эффектами, характерными для других антидепрессантов, например, антихолинергического, седативного действия, а также побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Венлафаксин не угнетает активность моноаминоксидазы (МАО).

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

09.07.2015

**Фармакокинетические свойства**

Венлафаксин экстенсивно метаболизируется, в основном в активный метаболит, О-десметил венлафаксин (ODV). Среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD) полураспада венлафаксина и ODV в плазме:  $5 \pm 2$  часа и  $11 \pm 2$  часа, соответственно. Равновесные концентрации венлафаксина и ODV достигаются в течение 3-х дней в ходе пероральной терапии с многократным приемом препарата.

**Всасывание**

При однократном пероральном введении венлафаксина, всасывается не менее 92%. Абсолютная биодоступность составляет от 40% до 45% за счет пресистемного метаболизма. После приема венлафаксина, пики концентрации венлафаксина и ODV в плазме крови наблюдаются через 2 и 3 часа, соответственно.

Пища не влияет на биодоступность венлафаксина и его метаболита.

**Распределение**

Венлафаксин и ODV минимально связываются в терапевтических концентрациях с белками плазмы у человека (27% и 30% соответственно). Объем распределения венлафаксина в равновешенном состоянии составляет  $4,4 \pm 1,6$  л/кг, после внутривенного введения препарата.

**Метаболизм**

Метаболизм венлафаксина проходит, в основном, в печени.

**Выведение**

Венлафаксин и его метаболиты выводятся в основном через почки. Примерно 87% дозы венлафаксина находится в моче в течение 48 часов: неизменный венлафаксин (5%), несвязанный ODV (29%), связанный ODV (26%) или другие незначительные неактивные метаболиты (27%).

***Особенности применения у разных групп населения*****Возраст и пол**

Возраст и пол пациентов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику венлафаксина и ODV.

**CYP2D6 быстрые/медленные метаболиторы**

Концентрация венлафаксина в плазме выше у пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6, чем у людей с быстрым метаболизмом. Из-за общего выделения (AUC), венлафаксин и ODV обладают похожими свойствами у быстрых и медленных CYP2D6 и метаболиторов, нет необходимости изменять дозировку венлафаксина для этих двух групп.

**Пациенты с нарушениями функции печени**

У пациентов в Child-Pugh A (с несложными нарушениями функции) и в Child-Pugh B (с умеренно тяжелыми нарушениями), время полураспада венлафаксина и ODV было большим по сравнению с нормальными пациентами. Пероральный клиренс венлафаксина и ODV - уменьшена. Была отмечена существенная межсубъектная вариабельность. Существуют ограниченные данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью.

**Пациенты с нарушениями функции почек**

У гемодиализных больных, время полувыведения венлафаксина было увеличено почти на 180%, а клиренс снижен примерно на 57% по сравнению с нормальными пациентами, время полувыведения ODV было увеличено почти на 142%, клиренс снижен примерно на 56%. Необходимо корректировать дозировку у больных с тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов, которым требуется гемодиализ.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение препаратом Велафакс следует проводить под наблюдением врача.

Велафакс применяется для лечения депрессий различной этиологии и профилактики рецидива депрессивного расстройства у взрослых.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в сутки, разделенная на два приема (37,5 мг два раза в сутки). Если не наблюдается реакция у пациента при начальной дозе 75 мг в сутки, доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 375 мг. Увеличение дозы должно осуществляться с интервалом в две недели или более. При наличии клинических показаний из-за симптомов, увеличение дозы может быть осуществлено в более короткие промежутки времени, но не чаще, чем раз в 4 дня.

Из-за риска побочных эффектов, связанных с принятой дозой, повышение дозы может быть сделано только после клинической оценки (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Необходимо использовать наименьшую эффективную дозу.

Пациенты должны находиться под наблюдением врача соответствующий промежуток времени, обычно несколько месяцев или дольше. Необходимо проводить регулярную оценку лечения для каждого пациента. Длительное лечение также может быть уместным для предотвращения рецидива депрессивного расстройства. В большинстве случаев, рекомендуемые дозы при предотвращении рецидивов депрессивного расстройства является таким же, как при лечении текущего эпизода.

Антидепрессантные средства должны применяться в течение не менее шести месяцев с момента наступления ремиссии.

### *Пациенты с повышенным риском самоубийства*

Пациентов с повышенным риском самоубийства следует тщательно контролировать для обнаружения появления или обострения суицидальных намерений (см разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Передозировка»). Для уменьшения риска передозировки, таким пациентам должно выдаваться ограниченное количество таблеток. Максимальное количество препарата должно быть применено в начале лечения, затем дозу титруют до значений, пока клиническое улучшение не сопровождается количеством препарата, необходимого для двухнедельного лечения.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Хотя коррекции дозы не требуется у пациентов с СКФ 30-70 мл / мин, следует проявлять осторожность.

У пациентов, которые находятся на диализе и с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин), необходимо уменьшить дозу на 50%. Тем не менее, может потребоваться индивидуальное значение дозы в связи с индивидуальной изменчивостью в клиренсе.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, как правило, необходимо учитывать снижение дозы на 50%. Тем не менее, может потребоваться индивидуальное значение дозы в связи с индивидуальной изменчивостью в клиренсе.

Данные по использованию венлафаксина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены. Таким образом, следует проявлять осторожность при

применении препарата, необходимо учитывать снижение дозы более чем на 50%. Важно также проводить оценку относительно пользы и риска лечения у таких пациентов.

#### *Дети и подростки (до 18 лет)*

Не рекомендуется применение венлафаксина у детей и подростков.

Контролируемые клинические исследования у детей и подростков с большим депрессивным расстройством, не подтвердили эффективность венлафаксина при лечении этих больных (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Побочное действие»).

Не было установлено эффективность и безопасность применения венлафаксина по другим показаниям у детей и подростков до 18 лет.

#### *Пожилые пациенты*

У пациентов пожилого возраста корректировки дозы не требуется. Однако, как и при любой другой терапии следует проявлять осторожность при лечении пожилых людей из-за возможного ухудшения почечной функции и изменений чувствительности и афинности нейромедиаторов, которые могут возникнуть в пожилом возрасте. Нужно применять самую низкую эффективную дозу и тщательно следить за состоянием пациентов при увеличении дозы.

#### *Симптомы отмены после прекращения лечения*

Избегайте резкого прекращения лечения Велафаксом. При прекращении лечения венлафаксином рекомендуется постепенно уменьшать дозу, по крайней мере, одну-две недели, чтобы уменьшить риск симптомов отмены после прекращения терапии (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Побочное действие»). В случае, если в результате снижения дозы или прекращения лечения симптомы непереносимы для больного, следует возвратиться к предыдущей дозировке. Уменьшение дозы может быть продолжено, но через более длительные интервалы времени.

#### Способ применения

Для перорального применения.

Рекомендуется принимать таблетки Велафакс с пищей примерно в одно и то же время каждый день. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая жидкостью.

Пациенты, получавшие венлафаксин в форме таблеток с немедленным высвобождением венлафаксина могут быть переведены на венлафаксин в форме капсул с пролонгированным высвобождением в ближайшей эквивалентной суточной дозе. Например, лечение таблетками венлафаксин немедленного высвобождения 37,5 мг дважды в день может быть заменено лечением капсулами венлафаксина пролонгированного высвобождения 75 мг один раз в день. Может потребоваться индивидуальная корректировка дозы.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ**

#### Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (явлений, связанных с суицидом). Этот риск сохраняется до наступления значительной ремиссии. Поскольку улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель лечения или дольше, необходимо тщательное наблюдение

пациентов до появления таких улучшений. Клинический опыт свидетельствует о возможном повышении риска суицида на ранних стадиях ремиссии.

Другие психиатрические состояния, при которых назначается венлафаксин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут быть коморбидными с большим депрессивным расстройством. Предосторожности, соблюдаемые при лечении пациентов с большими депрессивными расстройствами, следует соблюдать и при лечении пациентов с другими психиатрическими расстройствами.

Известно, что у пациентов с суицидальными явлениями в анамнезе, а также у лиц, у которых в значимой степени проявляются суицидальные мысли до начала лечения, имеется большой риск суицидальных мыслей и попыток суицида; во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. Мета-анализ плацебо контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психиатрическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения у принимающих антидепрессанты в сравнении с принимающими плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет.

Пациентам с высоким риском требуется тщательное наблюдение во время медикаментозного лечения, особенно в начале лечения и при изменении доз. Пациентов (а также лиц, осуществляющих уход за пациентами) следует предупреждать о необходимости наблюдения на предмет клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении данных симптомов

#### Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Венлафакс не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Суицидальное поведение (попытка суицида и суицидальные мысли), а также враждебность (преимущественно агрессия, враждебное поведение и гнев) в клинических исследованиях наблюдались чаще среди детей и подростков, принимавших антидепрессанты, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Если по клинической необходимости принимается решение о проведении лечения, необходимо тщательное наблюдение пациента на появление суицидальных симптомов. Кроме того, отсутствуют данные по безопасности отдаленных эффектов в отношении роста, созревания, а также когнитивного и поведенческого развития у детей и подростков.

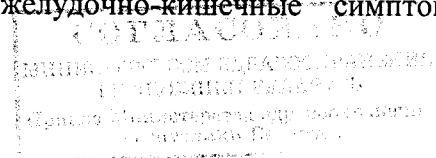
#### Серотониновый синдром

Как и при приеме других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином возможно возникновение серотонинового синдрома - потенциально опасного для жизни состояния, в частности при совместном применении с другими средствами, такими как ингибиторы МАО, которые могут влиять на серотонинергическую нейромедиаторную систему (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, пищевыми продуктами»).

Серотониновый синдром может включать следующие симптомы: изменения психического статуса (например, психомоторное возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, повышенная температура), нейромышечные отклонения (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея).

#### Прекращение лечения

При прекращении лечения (особенно резком) часто проявляются симптомы отмены (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях неблагоприятные явления,



наблюдавшиеся на фоне отмены лечения (постепенного снижения дозы и после него), имели место примерно у 35% пациентов, получавших венлафаксин, и 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. Головокружение, нарушение чувственного восприятия (в том числе парестезия), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль - наиболее частые реакции. В основном эти симптомы слабо или умеренно выраженные, тем не менее, 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 такие симптомы проходят сами по себе, как правило, в течение 2 недель, однако у некоторых пациентов они могут сохраняться более длительное время (2-3 месяца или более). Поэтому при отмене лечения рекомендуется постепенно снижать дозу (в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от реакции пациента) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Мания/гипомания

У небольшого числа пациентов с аффективными расстройствами, получавших антидепрессанты, в том числе и 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.

#### Судороги

При лечении венлафаксином возможно появление судорог. Как и все антидепрессанты, венлафаксин следует с осторожностью назначать пациентам с судорогами в анамнезе; данные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Следует прекратить лечение у пациентов, у которых развились судорожные припадки.

#### Акатизия/психомоторное беспокойство

Применение венлафаксина связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным и тревожащим пациента беспокойством с потребностью двигаться, часто в сочетании с неспособностью сидеть или стоять на месте. Это наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. На пациентов с подобными симптомами повышение дозы может оказать неблагоприятное действие.

#### Артериальное давление

Часто сообщается о дозозависимом повышении артериального давления при приеме венлафаксина. В постмаркетинговом опыте зарегистрированы несколько случаев тяжелого 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. Необходим периодический контроль артериального давления после начала

лечения, а также после увеличения дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, у которых основное заболевание может сопровождаться повышением артериального давления, например, при нарушенной сердечной функции.

#### Сердечный ритм

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 нестабильным сердечным заболеванием. Поэтому у таких пациентов его следует применять с осторожностью.

В постмаркетинговом периоде зарегистрированы случаи сердечных аритмий с летальным исходом при приеме венлафаксина, особенно при передозировке. Необходимо оценить соотношение риска и пользы, прежде чем назначать венлафаксин пациентам с высоким риском серьезных сердечных аритмий.

#### Гипонатриемия

При приеме венлафаксина возможны 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, пациенты, принимающие диуретики, и пациенты с повышенным риском развития гиповолемии.

#### Узкоугольная глаукома

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

#### Аномальное кровотечение

Лекарственные средства, ингибирующие обратный захват серотонина могут приводить к снижению функции тромбоцитов. У пациентов, принимающих венлафаксин, возможно повышение риска кожного кровотечения и кровотечения слизистых оболочек, в том числе желудочно-кишечного кровотечения. Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, следует с осторожностью назначать венлафаксин пациентам, предрасположенным к кровотечениям, в том числе пациентам, принимающим антикоагулянты и ингибиторы тромбоцитов.

#### Холестерин в сыворотке крови

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

#### Совместное применение со средствами для снижения массы тела

Безопасность и эффективность сочетания венлафаксина со средствами, снижающими массу тела, в том числе фентермином, не установлены. Не рекомендуется совместно применять венлафаксин и средства для снижения массы тела. Венлафаксин не следует применять как средство для снижения массы тела и не рекомендуется сочетать его с другими препаратами.

### Сухость во рту

Сухость во рту отмечается у 10% пациентов, принимавших венлафаксин. Это может повысить риск развития кариеса, пациентам необходимо сообщить о важности гигиены зубов.

### Сахарный диабет

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или венлафаксина может изменить гликемический контроль. Может возникнуть необходимость изменения дозы инсулина и/или оральных антидиабетических препаратов.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к венлафаксину или любому из вспомогательных веществ;
- одновременное применение венлафаксина с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО ингибиторы), которые могут вызвать синдром серотонина со следующими симптомами: возбуждение, тремор и гипертермия.

Использование венлафаксина может начаться уже в 14 дней после прекращения терапии необратимыми ингибиторами МАО.

Использование венлафаксина следует прекратить по крайней мере за 7 дней до начала лечения с необратимыми ингибиторами МАО (см разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, пищевыми продуктами»).

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

### Симптомы передозировки

В постмаркетинговом опыте зарегистрированы случаи передозировки венлафаксином, преимущественно в комбинации с алкоголем и/или другими лекарственными средствами. К наиболее частым явлениям при передозировке относятся: тахикардия, изменение уровня сознания (от сонливости до комы), мидриаз, судороги и рвота. К другим зарегистрированным явлениям относятся изменения ЭКГ (например, удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), желудочковая тахикардия, брадикардия, гипотензия, вертиго и смерть.

В опубликованных ретроспективных исследованиях сообщается, что передозировка венлафаксином может быть связана с более высоким риском летальных исходов в сравнении с антидепрессантами - избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина, но ниже, чем для трициклических антидепрессантов. Эпидемиологические исследования показали, что риск суицида у пациентов, получавших венлафаксин выше, чем у пациентов, получавших избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина. Неясна степень, в которой выявленный повышенный риск летальных исходов может быть отнесен на счет токсичности венлафаксина при передозировке, в противопоставление некоторым характеристикам пациентов, получавших венлафаксин. С целью снижения риска передозировки рецепты на венлафаксин следует выписывать на минимальное количество препарата, с надлежащим ведением пациента.



Рекомендованное лечение

Рекомендуется общее поддерживающее и симптоматическое лечение; необходим мониторинг сердечного ритма и основных показателей состояния организма. Если существует риск аспирации, не рекомендуется вызывать рвоту. Промывание желудка показано, если проводится вскоре после проглатывания, или у пациентов с соответствующими симптомами. Прием активированного угля также может снизить всасывание активного вещества. Форсированный диурез, диализ, перфузия крови и обменное переливание крови малополезны. Специфический антидот к венлафаксину неизвестен.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Наиболее частые наблюдаемые неблагоприятные реакции в клинических исследованиях: тошнота, сухость во рту, головная боль и повышенное потоотделение (в том числе ночная потливость).

Побочные реакции перечислены ниже по системно-органным классам и частоте.

Определение частоты: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Частота неизвестна:* тромбоцитопения, дискразия крови (в том числе агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения и панцитопения)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Частые:* снижение аппетита

*Частота неизвестна:* гипонатриемия

Нарушения со стороны эндокринной системы

*Частота неизвестна:* синдром избыточной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

Нарушения психики

*Частые:* спутанность сознания, необычные сновидения, аноргазмия, снижение либидо, бессонница, повышенная возбудимость, деперсонализация

*Нечастые:* апатия, галлюцинации, психомоторное возбуждение, нарушение оргазма (у женщин), гипомания, скрежетание зубами;

*Редкие:* маниакальная реакция;

*Частота неизвестна:* бред, суицидальные мысли и поведение\*\*

Нарушения со стороны нервной системы

*Очень частые:* головокружение, головная боль\*

*Частые:* сонливость, гипертония, парестезия, тремор

*Нечастые:* акатизия/психомоторное беспокойство, миоклония, нарушение координации и равновесия, дизгевзия

*Редкие:* судороги;

*Частота неизвестна:* нейрорептический злокачественный синдром, серотонинергический синдром, экстрапирамидальные реакции (в том числе дистония и дискинезия), поздняя дискинезия.

Нарушения со стороны органа зрения

*Частые:* нарушение аккомодации, миопия, нарушение зрения;

*Частота неизвестна:* закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

*Нечастые:* шум в ушах.

*Неизвестно:* головокружение

Нарушения со стороны сердца

*Частые:* сердцебиение;

*Нечастые:* тахикардия;

*Частота неизвестна:* фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (в том числе пируэтная аритмия)

Нарушения со стороны сосудов

*Частые:* повышенное артериальное давление, расширение сосудов (преимущественно приступообразное ощущение жара/покраснение лица);

*Нечастые:* ортостатическая гипотензия;

*Частота неизвестна:* пониженное артериальное давление, кровоизлияния (кровотечение из слизистых оболочек)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Частые:* зевота;

*Нечастые:* одышка

*Частота неизвестна:* легочная эозинофилия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень частые:* тошнота, сухость во рту

*Частые:* запор, рвота, диарея;

*Нечастые:* желудочно-кишечные кровотечения;

*Частота неизвестна:* панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Частота неизвестна:* гепатит, отклонение от нормы тестов функции печени

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Очень частые:* потливость (в том числе ночная)[12,2%];

*Нечастые:* сыпь, алопеция, отек Квинке, фотосенсибилизация;

*Частота неизвестна:* многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, кожный зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

*Частота неизвестна:* рабдомиолиз.

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы

*Частые:* патологическая эякуляция/оргазм (у мужчин); эректильная дисфункция (импотенция); нарушения менструации, сопровождающиеся повышенным кровотечением или повышенным нерегулярным кровотечением (например, меноррагия, метроррагия);

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Частые:* нарушение мочеиспускания (преимущественно мочеиспускания), поллакиурия;

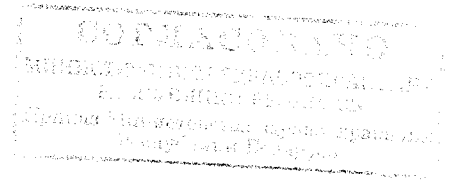
затрудненное

начало

*Нечастые:* задержка мочи;

Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Частые:* астения (усталость), озноб.

Нарушения со стороны иммунной системы

*Частота неизвестна:* анафилактическая реакция.

Другие реакции

*Частые:* повышенный уровень холестерина

*Нечастые:* увеличение веса, уменьшение веса

*Частота неизвестна:* удлинение QT интервала, удлинение времени кровотечения, повышение пролактина в крови

\*В групповых клинических исследованиях частота возникновения головной боли была 30,3% у принимающих венлафаксин, в сравнении с 31,3% у принимающих плацебо.

\*\* Зарегистрированы случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения во время лечения венлафаксином и вскоре после прекращения лечения (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при использовании»).

Прекращение (особенно резкое) приема венлафаксина часто ведет к синдрому отмены. Головокружение, нарушение чувственного восприятия (в том числе парестезия), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), психомоторное возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, гриппоподобный синдром - наиболее частые реакции. В основном эти явления слабовыраженные и проходят сами собой, тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. Поэтому рекомендуется, когда лечение венлафаксином больше не требуется, прекращать прием препарата постепенно, снижая его дозу (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особые указания и меры предосторожности при использовании»).

Педиатрические пациенты:

В целом, профиль неблагоприятных реакций венлафаксина (в плацебо-контролируемом клиническом исследовании) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был схож с профилем у взрослых. Как и у взрослых наблюдались снижение аппетита, снижение массы тела, повышенное артериальное давление и повышенный уровень холестерина в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при использовании»).

В педиатрических клинических исследованиях наблюдалась неблагоприятная реакция - суицидальные мысли. Также зарегистрировано увеличение случаев враждебности, особенно при большом депрессивном расстройстве, самоповреждение.

В частности, у педиатрических пациентов наблюдались следующие неблагоприятные реакции: боль в животе, психомоторное возбуждение, диспепсия, экхимоз, носовое кровотечение и миалгия.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ

### Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

#### Необратимые неизбирательные ИМАО

Противопоказано совместное применение венлафаксина и необратимых неизбирательных препаратов ИМАО. Прием венлафаксина нельзя начинать раньше, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимыми неизбирательными препаратами ИМАО. Прием венлафаксина необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми неизбирательными ИМАО (см. «Противопоказания» и «Особые указания и меры предосторожности при использовании»).

#### Обратимый избирательный ингибитор MAO-A (моклобемид)

Ввиду риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется совместное применение венлафаксина и обратимых избирательных ИМАО, таких как моклобемид. Перерыв между началом лечения венлафаксином и предшествующим лечением обратимым ингибитором MAO может быть более кратким - меньше 14 дней. Рекомендуется прекратить прием венлафаксина не менее чем за 7 дней до начала лечения обратимыми ИМАО.

#### Обратимый неизбирательный ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неизбирательным ИМАО, не следует назначать его пациентам, принимающим венлафаксин.

Сообщалось о тяжелых неблагоприятных реакциях у пациентов, недавно прекративших прием ИМАО и начавших принимать венлафаксин, или прекративших лечение венлафаксином незадолго до начала лечения ИМАО. Эти реакции включают тремор, миоклонию, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, покраснение лица, головокружение и повышенную температуру с признаками, напоминающими злокачественный нейролептический синдром, судорожные припадки и смерть.

#### Серотониновый синдром

Как и в случае других серотонинергических средств, 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, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, литий, сибутрамин, трамадол или зверобой [*Hypericum perforatum*]), с лекарственными средствами, нарушающими метаболизм серотонина (в том числе ИМАО) или с предшественниками серотонина (такими как добавки триптофана).

Если по клиническим показаниям требуется совместное применение венлафаксина и избирательного ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норадреналина и серотонина или агониста серотониновых рецепторов (триптан), рекомендуется тщательное наблюдение пациента, особенно в начале лечения и при увеличении дозы. Не рекомендуется совместное применение венлафаксина и предшественников серотонина (таких как добавки триптофана).

#### Вещества, действующие на ЦНС

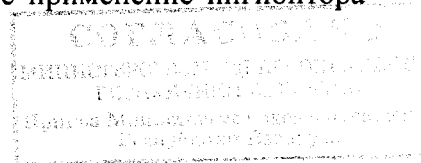
Отсутствует систематическая оценка риска совместного применения венлафаксина и веществ, действующих на ЦНС. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при приеме венлафаксина в комбинации с веществами, действующими на ЦНС.

Этанол

Доказано, что венлафаксин не усиливает вызванные этанолом нарушения умственных и двигательных функций. Тем не менее, как и при применении всех других субстанций, действующих на ЦНС, пациентам следует рекомендовать воздерживаться от приема алкоголя.

Влияние других лекарственных средств на венлафаксинКетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Фармакокинетическое исследование с участием пациентов 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, итраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина могут повысить уровни венлафаксина и О-десметилвенлафаксина. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность, если лечение пациента включает совместное применение ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные средстваЛитий

Возможно развитие серотонинового синдрома при совместном применении венлафаксина и лития.

Имипрамин

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

Галоперидол

Фармакокинетические исследования с галоперидолом показали снижение общего перорального клиренса на 42%, повышение AUC на 70%, повышение C<sub>max</sub> на 88%; изменение периода полувыведения галоперидола не наблюдалось. Это следует учитывать у пациентов, получающих галоперидол совместно с венлафаксином. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

Диазепам

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

Рisperидон

Венлафаксин повышал AUC рisperидона на 50%, но не изменял в значимой степени фармакокинетический профиль общей антипсихотической фракции (рисперидон плюс 9-гидроксирисперидон). Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.

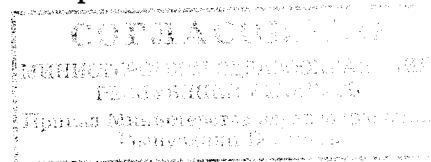
Метопролол

В результате совместного применения венлафаксина и метопролола у здоровых добровольцев в исследовании фармакокинетического взаимодействия обоих лекарственных средств концентрация метопролола в плазме крови повысилась

примерно на 30-40%, при этом концентрация в плазме его активного метаболита а-гидроксиметопролола осталась без изменений. Клиническая значимость этого результата для пациентов, страдающих гипертензией, неизвестна. Метопролол не изменяет 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<sub>max</sub> индинавира на 36%. Индинавир не влияет на фармакокинетику венлафаксина или О-десметилвенлафаксина. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна.



## **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**

### Беременность

Недостаточно данных о применении венлафаксина у беременных женщин.

Исследования у животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Назначение венлафаксина беременной женщине допускается только в случае, если ожидаемая польза больше возможного риска.

Как и в случае с другими ингибиторами обратного захвата серотонина (избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина), у новорожденных могут наблюдаться симптомы отмены, если венлафаксин принимался до самых родов или незадолго до этого. У некоторых новорожденных, подвергшихся действию венлафаксина в конце третьего триместра, развиваются осложнения, требующие парентерального питания, вспомогательной искусственной вентиляции легких или продолжительного лечения в стационаре. Такие осложнения могут возникнуть непосредственно после родов.

Согласно эпидемиологическим данным, применение избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина при беременности, особенно в конце беременности, может повысить риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Хотя исследований по изучению связи легочной гипертензии и лечения ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина не проводилось, принимая во внимание схожий механизм действия (угнетение обратного захвата серотонина), нельзя не учитывать этот потенциальный риск при назначении венлафаксина.

Следующие симптомы могут наблюдаться у новорожденных, если мать принимала избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина в конце беременности: раздражимость, тремор, постоянный плач, а также проблемы с сосанием или сном.

Причиной этих симптомов могут быть серотонинергическое действие или симптомы лекарственной экспозиции. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются непосредственно после родов или в течение 24 часов после них.

### Грудное вскармливание

Венлафаксин и его активный метаболит О-десметилвенлафаксин выделяются в грудное молоко. В постмаркетинговом периоде у детей, находившихся на грудном вскармливании, наблюдались раздражимость, плач и нарушения сна. После отмены грудного вскармливания также наблюдались симптомы, аналогичные симптомам отмены. Нельзя исключать такой риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому решение о продолжении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении лечения препаратом Велафакс, следует принимать с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы лечения препаратом Велафакс для женщины.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, РАБОТЫ С ОПАСНЫМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ И МЕХАНИЗМАМИ**

Любое психотропное лекарственное средство может влиять на мышление, принятие решений и моторику. Поэтому любые пациенты, получающие венлафаксин, должны быть предупреждены об их способности управлять транспортными средствами или опасными механизмами.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

36 месяцев.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

**Упаковка**

По 14 таблеток помещают в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Фирма-производитель, страна**

Плива Хрватска д.о.о.

прилаз баруна Филиповича, 25, 10000, Загреб, Республика Хорватия