

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Венлаксор®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Венлаксор®

Международное непатентованное наименование (МНН): венлафаксин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Состав на 1 таблетку

Таблетка 37,5 мг

Действующее вещество: венлафаксина гидрохлорид - 42,45 мг в пересчете на венлафаксин - 37,5 мг.

Вспомогательные вещества: кальций гидрофосфат безводный, лактоза безводная, карбокси-метилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, краситель железа оксид красный (Е 172).

Таблетка 75 мг

Действующее вещество: венлафаксина гидрохлорид - 84,90 мг в пересчете на венлафаксин - 75 мг.

Вспомогательные вещества: кальций гидрофосфат безводный, лактоза безводная, карбокси-метилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, краситель железа оксид красный (Е 172).

Описание

Таблетки 37,5 мг – светло-розовые плоскоцилиндрические таблетки с темно-розовыми вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне.

Таблетки 75 мг – светло-розовые плоскоцилиндрические таблетки с темно-розовыми вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06A X16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Венлафаксин – антидепрессант, химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является рацематом двух активных энантиомеров.

Механизм антидепрессивного воздействия препарата связан с его способностью потенцировать передачу нервного импульса в центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата допамина. Кроме того, венлафаксин и ОДВ снижают бета-адренергическую реактивность как после однократного введения, так и при постоянном приёме. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Венлафаксин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, около 92%. После приема препарата во время еды время достижения максимальной концентрации (ТС_{max}) в плазме крови увеличивается на 20-30 минут, однако величины ТС_{max} и абсорбции не изменяются.

Распределение

Подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. После однократного приема 25-150 мг, ТС_{max} в плазме крови достигает 33-172 нг/мл в течение приблизительно 2,4 часов. Период полувыведения (T_{1/2}) венлафаксина и ОДВ составляет соответственно 5 и 11 часов. ТС_{max} ОДВ в плазме крови 61-325 нг/мл достигается приблизительно через 4,3 часов после применения. Связывание венлафаксина и ОДВ с белками

плазмы крови составляет соответственно 27 % и 30 %.

При многократном введении равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней. В диапазоне суточных доз 75-450 мг, венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику.

Метаболизм

Метаболизируется в основном в печени с участием изофермента CYP2D6 до единственного фармакологически активного метаболита (ОДВ), а также до неактивного метаболита N-десметилвенлафаксина. Венлафаксин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4.

Выведение

ОДВ и другие метаболиты, а также неметаболизированный венлафаксин, выделяются почками. Примерно 87% принятой однократной дозы выводится почками в течение 48 часов (5% в неизменном виде, 29% в виде неконъюгированного ОДВ, 26% в виде конъюгированного ОДВ, 27% в виде других неактивных метаболитов), через 72 часа почками выводится 92% препарата. Среднее значение \pm стандартное отклонение для плазменного клиренса венлафаксина и ОДВ составляет $1,3 \pm 0,6$ и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг, соответственно; кажущийся $T_{1/2}$ 5 ± 2 и 11 ± 2 часов, соответственно; кажущийся (в равновесном состоянии) объем распределения $7,5 \pm 3,7$ и $5,7 \pm 1,8$ л/кг, соответственно.

Особые группы пациентов

Возраст и пол пациента не влияют на фармакокинетику препарата. Для пожилых пациентов специальной коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

У больных с циррозом печени концентрации в плазме крови венлафаксина и ОДВ повышены, а скорость их выведения снижена.

При умеренной или тяжелой почечной недостаточности общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижается, а период полувыведения удлиняется. Снижение общего клиренса в основном наблюдается у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на почечном диализе ($T_{1/2}$ увеличивается на 180% для венлафаксина и на 142% для ОДВ, а клиренс активных веществ снижается примерно на 57%). Для таких пациентов, особенно на гемодиализе, необходим индивидуальный подбор дозы венлафаксина и контроль показателей кинетики с учетом длительности лечения этим препаратом.

Хотя данные для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени по классификации Чайлд-Пью ограничены, следует учитывать, что индивидуальные вариации показателей фармакокинетики, в частности клиренса препарата и его $T_{1/2}$, носят весьма разнообразный

характер, который следует учитывать при назначении венлафаксина таким пациентам.

У пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью (легкие нарушения функции печени) и с классом В по классификации Чайлд-Пью (средние нарушения) $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ удлинены приблизительно в 2 раза по сравнению со здоровыми пациентами, а клиренс снижен более чем наполовину.

Показания к применению

Депрессии различной этиологии, лечение и профилактика.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу лекарственного препарата.

Одновременный прием ингибиторов МАО (см. так же раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации менее (СКФ) 10 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)

С осторожностью: недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, тахикардия, судорожный синдром в анамнезе, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела, гипонатриемия, гиповолемия, суицидальные наклонности, почечная/печеночная недостаточность, одновременный прием диуретиков, или с лекарственными средствами, применяемыми для лечения ожирения (см. также раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Не следует назначать препарат Венлаксор® беременным и женщинам в период грудного вскармливания, так как безопасность применения венлафаксина не установлена в достаточной степени, ввиду отсутствия адекватно проведенных контролируемых клинических исследований на достаточно большой выборке таких пациенток. Это касается здоровья, как матери, так и,

в большей степени, плода/ребенка.

Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об этом до начала терапии, следует немедленно обратиться к врачу в случае подтверждения факта беременности или планирования беременности в период терапии препаратом Венлаксор®.

На практике встречаются случаи назначения венлафаксина во время беременности и незадолго до родов, когда в конкретной ситуации ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В этих случаях у новорожденных часто наблюдались осложнения, которые требовали: увеличение сроков госпитализации, поддержания дыхания и кормления через зонд. Данные осложнения могут развиваться сразу после родов и характерны также в случае приема других антидепрессантов из группы ИОЗСН или СИОЗС (не содержащих венлафаксина). В подобных случаях сообщалось о следующих клинических симптомах у новорожденных: расстройство функции внешнего дыхания, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности кормления, рвота, гипогликемия, мышечный гипертонус и гипотонус, гиперрефлексия, тремор, дрожание, раздражительность, вялость, постоянный плач, сонливость или бессонница. Подобные нарушения могут свидетельствовать о серотонинергических эффектах венлафаксина. Если венлафаксин применялся во время беременности, и лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного может возникать синдром «отмены». У такого новорожденного следует исключить наличие серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов.

Период грудного вскармливания

Венлафаксин и его активный метаболит ОДВ выделяются в грудное молоко. При необходимости применения препарата Венлаксор® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки Венлаксор® рекомендуется принимать во время еды, желательно в одно и то же время, не разжевывая и запивая жидкостью.

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в два приема ежедневно (по 1 таблетке 37,5 мг 2

раза в день). Если после нескольких недель лечения не наблюдается значительного улучшения, суточную дозу можно повысить до 150 мг (по 2 таблетки 75 мг 2 раза в день). Если, по мнению врача, необходима более высокая доза (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно начинать лечение с назначения 150 мг в два приема (по 2 таблетки 75 мг 2 раза в день). Затем суточную дозу можно увеличивать на 75 мг каждые 2-3 дня до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза препарата Венлаксор® составляет 375 мг. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов:

Поддерживающее лечение может продолжаться 6 месяцев и более. Назначаются минимальные эффективные дозы, применявшиеся при лечении депрессивного эпизода.

Почечная недостаточность: при легкой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 30 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной почечной недостаточности (СКФ 10-30 мл/мин) дозу следует снизить на 25-50 %. В связи с удлинением периода полувыведения венлафаксина и его активного метаболита (ОДВ), таким пациентам следует принимать всю дозу один раз в сутки. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин), поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют. Пациенты на гемодиализе могут получать 50 % обычной суточной дозы венлафаксина после завершения гемодиализа.

Печеночная недостаточность: при легкой печеночной недостаточности (протромбиновое время (ПВ) менее 14 сек) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной печеночной недостаточности (ПВ от 14 до 18 сек) суточную дозу следует снизить на 50 %. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой печеночной недостаточности, поскольку достоверные данные о такой терапии отсутствуют.

Пожилые пациенты: сам по себе пожилой возраст пациента не требует изменения дозы, однако (как и при назначении других лекарственных препаратов) при лечении пожилых пациентов требуется осторожность, например, в связи с возможностью нарушения функции почек. Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Прекращение приема препарата: пожилой возраст пациента при отсутствии каких-либо острых и хронических заболеваний не требует изменение дозы, однако (как и при назначении других лекарственных препаратов) при лечении пожилых пациентов требуется соблюдать осторожность.

Пожилым пациентам следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Отмена препарата: рекомендуется постепенное снижение дозировки препарата Венлаксор® для завершения лечения, по крайней мере, не менее недели и наблюдение за состоянием пациента для того, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата.

Период, требуемый для полного прекращения приема препарата, зависит от его дозировки, длительности курса лечения и индивидуальных особенностей пациента.

Побочное действие

Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая единичные случаи), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, парестезия, ступор, повышение мышечного тонуса, тремор, бессонница, повышенная возбудимость, спутанность сознания; нечасто – миоклонус, нарушение координации движений и равновесия; редко – акатизия, эпилептические припадки, маниакальные реакции; частота неизвестна – злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), серотониновый синдром, экстрапирамидные реакции (в том числе дистония и дискинезия), поздняя дискинезия.

Нарушения со стороны психики: часто - необычные сновидения, снижение либидо, деперсонализация; нечасто - апатия, агитация, галлюцинации; редко - психомоторное возбуждение; частота неизвестна - суицидальные мысли и поведение, агрессия, бред.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, сухость во рту; часто – снижение аппетита (анорексия), запор, рвота; нечасто – бруксизм, диарея, нарушение вкусовых ощущений; частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит; частота неизвестна - изменение лабораторных проб печени.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – зевота, бронхит, одышка; редко – интерстициальные заболевания легких и эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – рабдомиолиз.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия; редко – боль в груди; частота неизвестна – удлинение интервала QT, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (включая двунаправленную тахикардию).

Нарушения со стороны сосудов: часто – выраженное повышение артериального давления, гиперемия кожных покровов; нечасто – постуральная гипотензия, обморок; частота неизвестна – выраженное снижение артериального давления.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – кровоизлияния в кожу (экхимозы); частота неизвестна – кровоизлияния в слизистые оболочки, удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения, патологические изменения крови (включая агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения и панцитопения).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – повышение концентрации холестерина, снижение массы тела; нечасто – увеличение массы тела; очень редко – увеличение содержания пролактина; частота неизвестна – гипонатриемия.

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – дизурические расстройства (в основном – затруднения в начале мочеиспускания), поллакиурия; нечасто – задержка мочи; редко – недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – нарушение эякуляции/оргазма (у мужчин), эректильная дисфункция (импотенция), аноргазмия, нарушения менструаций, связанные с увеличенным кровотечением или увеличенным нерегулярным кровотечением (меноррагия, метроррагия); нечасто – нарушения оргазма (у женщин).

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: частота неизвестна – послеродовое кровотечение (данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)).

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение аккомодации, мидриаз, нарушение зрения; частота неизвестна – закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум или звон в ушах.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – слабость, повышенная утомляемость, озноб.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей: очень часто – повышенное потоотделение; нечасто – алопеция, ангионевротический отек (отек Квинке), реакции

фотосенсибилизации, быстропроходящая кожная сыпь; частота неизвестна – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, кожный зуд, крапивница, анафилактические реакции.

При прекращении применения препарата, резкой отмене или при снижении дозы могут наблюдаться симптомы, которые относятся к так называемому синдрому «отмены»: повышенная утомляемость, астения, головная боль, головокружение, нарушения сна (сонливость или бессонница, затруднение засыпания, появление необычных сновидений), гипомания, тревога, агитация (повышенная нервная возбудимость и раздражительность), спутанность сознания, парестезия (спонтанно возникающее неприятное ощущение онемения, покалывания, жжения, ползания мурашек и т.п.), повышенное потоотделение, сухость во рту, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (большинство их этих реакций выражены незначительно и не требуют отмены препарата).

Передозировка

Симптомы: изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая или желудочковая тахикардия, брадикардия, снижение или (слабое) повышение артериального давления, судорожные состояния, сознания (от сонливости до комы), агитация, возможна рвота, диарея; тремор, головокружение, мидриаз. Постмаркетинговый опыт применения венлафаксина указывает, что наиболее часто передозировка венлафаксина происходила при одновременном приеме алкоголя и/или с другими психотропными препаратами. Имеются неоднократные сообщения о летальных исходах.

Опубликованные литературные источники по ретроспективным исследованиям передозировки венлафаксина сообщают, что такой повышенный риск фатальных исходов может быть присущ именно венлафаксину при сравнении его с имеющимися в медицинском обороте антидепрессантами группы СИОЗС, однако этот риск ниже, чем риск, присущий трициклическим антидепрессантам. Результаты эпидемиологических исследований показали, что те пациенты, которые получают терапию венлафаксином, имеют большую отягощенность в отношении риска совершения суицида по сравнению с теми пациентами, которые получают терапию СИОЗС (отличными от венлафаксина). Однако до сих пор остается неясно, до какой степени такие высокие проценты летальных исходов (из-за передозировки венлафаксина) обусловлены токсическими свойствами самого препарата или особыми характеристиками той группы пациентов, которые лечатся венлафаксином. Согласно клиническому опыту, рекомендуется в рецептах на венлафаксин выписывать минимально возможное количество препарата, достаточного лишь до следующего визита пациента, с целью снижения риска намеренной

передозировки (см. также раздел «Особые указания»).

Лечение: симптоматическое. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхания и кровообращения). Назначение активированного угля для снижения всасывания препарата. Не рекомендуется вызывать рвоту в связи с опасностью аспирации. Венлафаксин и ОДВ не выводятся при диализе. Форсированный диурез, гемодиализ, переливание крови неэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Связывание венлафаксина с белками плазмы составляет 27 %, для ОДВ 30 %, поэтому практически не повышает концентрацию лекарственных средств, обладающих высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Клинически значимого взаимодействия с гипотензивными (многих фармакологических групп, в том числе бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками) и гипогликемическими средствами не выявлено. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, влияющими на центральную нервную систему, поскольку комбинации венлафаксина с такими препаратами не изучены.

Ингибиторы MAO

Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (MAO) и венлафаксина противопоказано. Прием препарата Венлаксор® можно начинать не менее чем через 14 дней после окончания терапии ингибиторами MAO. Если применялся обратимый ингибитор MAO (моклобемид), этот интервал может быть короче (24 часа). Терапию ингибиторами MAO можно начинать не менее чем через 7 дней после отмены препарата Венлаксор®.

Серотонинергические средства

Следует с осторожностью относиться к одновременному применению лекарственных средств, которые влияют на серотониновую систему медиаторов, таких как триптаны (суматриптан, золмитриптан и другие), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ИОЗСН (отмечались продолжительные судороги), трициклические антидепрессанты, литий, сибутрамин или фентанил (и его аналоги декстрометорфан, трамадол и другие), а также избытка источников триптофана ввиду усиления потенциального риска возникновения серотонинового синдрома.

Этанол

Во время лечения венлафаксином следует полностью исключить этанол (алкоголь). Этанол усиливает нарушения психомоторных функций, которые может вызывать венлафаксин.

Литий

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику.

Диазепам

При одновременном применении с диазепамом фармакокинетика препаратов и их основных метаболитов, существенно не изменяются. Также не обнаружено влияния на психомоторные и психометрические эффекты диазепама.

Циметидин

Подавляет метаболизм "первого прохождения" венлафаксина и не оказывает влияние на фармакокинетику ОДВ. У большинства пациентов ожидается лишь незначительное повышение общей фармакологической активности венлафаксина и ОДВ (более выражено у пожилых пациентов и при нарушении функции печени).

Клинически значимые взаимодействия венлафаксина с *антигипертензивными (в том числе бета-блокаторами, ингибиторами АПФ и диуретиками) и гипогликемическими препаратами* не обнаружены.

Галоперидол

В исследовании, где венлафаксин применялся в стадии равновесной концентрации при дозе 150 мг в сутки, наблюдалось снижение общего клиренса галоперидола принятого внутрь на 42% после дозы 2 г; при этом AUC возрастала на 70%, а C_{max} возрастала на 88%, при этом $T_{1/2}$ галоперидола не изменялся. Это следует учитывать для правильного выбора дозы галоперидола.

Имипрамин

При одновременном применении с *имипрамином* фармакокинетика венлафаксина и его метаболита ОДВ не изменяется. Однако AUC, C_{max} и C_{min} (минимальная концентрация) десипрамина (активного метаболита имипрамина) возрастают приблизительно на 35% при одновременном применении с венлафаксином. Возрастает также от 2,5 до 4,5 раз (в зависимости от дозы венлафаксина: 37,5 мг на 12 часов или 75 мг на 12 часов) концентрация 2-гидроксидесипрамина, но клиническое значение данного факта неизвестно.

Метопролол

При одновременном применении метопролола и венлафаксина следует соблюдать осторожность, так как вследствие фармакокинетического взаимодействия концентрация метопролола в плазме крови увеличивается примерно на 30-40%, без изменения концентрации его активного метаболита α -гидроксиметопролола. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена. Метопролол не влияет на AUC венлафаксина и ОДВ.

Рисперидон

При одновременном применении с рисперидоном (несмотря на увеличение AUC рисперидона) фармакокинетика суммы активных компонентов (рисперидона и его активного метаболита) существенно не изменялась.

Клозапин

При одновременном применении с клозапином может наблюдаться повышение его уровня в плазме крови и развитие побочных эффектов (например, эпилептических припадков).

Индинавир

При одновременном приеме с индинавиром изменяется фармакокинетика индинавира (с 28 %-ным уменьшением площади под кривой AUC и 36 %-ным снижением максимальной концентрации C_{max}), а фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не изменяется. Однако клиническое значение этого эффекта неизвестно.

Кетоконазол

Исследования фармакокинетики при одновременном применении с кетоконазолом показало повышение плазменных концентраций венлафаксина и ОДВ у здоровых добровольцев, у которых изначальный метаболизм с участием изофермента CYP2D6 является как хорошим (X-Мет), так и плохим (II-Мет). В частности, C_{max} венлафаксина возросла на 26% у X-Мет и на 48% у II-Мет. Значения C_{max} ОДВ возросли на 14% и 29% у добровольцев X-Мет и II-Мет, соответственно. AUC венлафаксина возросла на 21 % X-Мет и на 70% у II-Мет. Значения AUC ОДВ увеличились на 23% и 33% у добровольцев X-Мет и II-Мет, соответственно.

Средства, влияющие на свертывающую систему крови и функцию тромбоцитов (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и прочие антикоагулянты)

Серотонин, выделяющийся тромбоцитами, играет важную роль в гемостазе (остановке кровотечения). Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют взаимосвязь между приемом психотропных препаратов, которые вмешиваются в обратный захват серотонина, и частотой кровотечений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Эта взаимосвязь усиливается, если одновременно применяются НПВП, препараты ацетилсалициловой кислоты или прочие антикоагулянты. Доказано повышается риск кровотечений при одновременном применении СИОЗС и ИОЗСН (включая венлафаксин) с варфарином. Пациенты, которые принимают варфарин, должны находиться под тщательным контролем протромбинового времени и/или частичного тромбопластинового времени, особенно когда начинается или заканчивается совместное применение с венлафаксином.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментами цитохрома P 450

Фермент CYP2D6 системы цитохрома P 450 преобразует венлафаксин в активный метаболит ОДВ. В отличие от многих других антидепрессантов, дозу венлафаксина можно не снижать при одновременном применении с препаратами, подавляющими активность CYP2D6, или у пациентов с генетически обусловленным снижением активности CYP2D6, поскольку суммарная концентрация активного вещества и метаболита (венлафаксина и ОДВ) при этом не изменится. Основной путь выведения венлафаксина включает метаболизм с участием CYP2D6 и CYP3A4; поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении венлафаксина в сочетании с лекарственными препаратами, угнетающими оба эти фермента. Такие лекарственные взаимодействия еще не исследованы.

Венлафаксин - относительно слабый ингибитор CYP2D6 и не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4; поэтому не следует ожидать его взаимодействия с другими препаратами, в метаболизме которых участвуют эти печеночные ферменты.

Взаимодействие с кетоназолом описано выше. Аналогичное влияние могут оказать такие ингибиторы изоферментов CYP3A3/4, как итраконазол, ритонавир.

Прочие взаимодействия с различными сопутствующими терапевтическими факторами и пищей

На фоне применения венлафаксина следует соблюдать особую осторожность при проведении электросудорожной терапии, так как опыт применения венлафаксина в этих условиях отсутствует. Значимого влияния различных видов пищи на всасывание венлафаксина и его последующее превращение в ОДВ не выявлено. Пища (как правило, с высоким содержанием белка, например: твердые сыры, икра рыб, индейка), а также пищевые добавки и фитнес-рационы, являющиеся повышенным источником триптофана, потенциально способствует большей выработке в организме серотонина, что может усиливать побочные серотонинергические эффекты венлафаксина.

Нежелательное фармакодинамическое взаимодействие может иметь место при применении венлафаксина одновременно с лекарственным средством Зверобой продырявленный (травой или разного рода препаратами из него), такое сочетание не рекомендуется.

Имеются сообщения о ложноположительных результатах иммунохроматографического экспресс-теста мочи (тест-полоски) на фенциклидин и амфетамины у пациентов, принимающих венлафаксин, причем даже через несколько дней после отмены венлафаксина. Это может быть объяснено недостаточной специфичностью данного теста. Отличить венлафаксин от фенциклидина и амфетаминов может лишь подтверждающий тест, проведенный в специализированной антидопинговой лаборатории.

По имеющимся на сегодняшний день данным, венлафаксин не проявил себя в качестве препарата,

вызывающего лекарственное злоупотребление или пристрастие (как при доклиническом исследовании аффинитета к рецепторам, так и в клинической практике).

Особые указания

Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС, СИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочное действие»).

Суицид и суицидальное поведение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется вплоть до наступления выраженной ремиссии. Поскольку в течение первых нескольких недель терапии или даже большего промежутка времени улучшения может не наблюдаться, до наступления такого улучшения необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами. Согласно накопленному клиническому опыту, риск суицида может увеличиваться на ранних этапах выздоровления.

Пациенты с суицидальными попытками в анамнезе или с высоким уровнем размышления на суицидальные темы до начала терапии в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, за такими пациентами необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов по сравнению с приемом плацебо у пациентов моложе 25 лет повышен риск суицидального поведения. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высоким риском суицида, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на раннем этапе терапии и при коррекции дозы. Пациентов (и лиц, ухаживающих за такими пациентами) следует предупредить о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения и мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении этих симптомов. У небольшого числа пациентов, принимающих антидепрессанты, в том числе венлафаксин, во время лечения, изменения дозы или прекращения терапии может наблюдаться агрессия.

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не выявили толерантности к венлафаксину или зависимости от него. Несмотря на это, как при лечении другими препаратами, действующими на центральную нервную систему, врач должен установить тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков злоупотребления препаратом, а также за

пациентами, имеющими такие симптомы в анамнезе.

Особые группы пациентов

Препарат Венлаксор® не разрешен к применению у детей до 18 лет. У пациентов с наблюдавшейся ранее агрессией препарат Венлаксор® следует применять с осторожностью. У пациентов с аффективными расстройствами, биполярным расстройством при лечении антидепрессантами, в том числе венлафаксином, могут возникать гипоманиакальные и маниакальные состояния. Как и другие антидепрессанты, препарат Венлаксор® должен с осторожностью применяться у пациентов с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

При терапии препаратом Венлаксор® могут возникнуть судорожные расстройства. Как и все антидепрессанты, Венлаксор® следует применять с осторожностью у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе, за такими пациентами необходимо установить тщательный контроль. Лечение должно быть прекращено при развитии судорог.

Акатизия

Применение препарата Венлаксор® может быть связано с развитием акатизии, которая характеризуется неприятным для пациента чувством внутреннего двигательного беспокойства и проявляющийся в неспособности пациента долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения. Это состояние может наблюдаться в начале лечения и в течение первых недель лечения. У пациентов, у которых появились такие симптомы, увеличение дозы не рекомендуется.

Биполярное расстройство

До начала лечения, необходимо определить тех пациентов, которые находятся в группе риска биполярного расстройства. Такая проверка должна включать подробное изучение анамнеза, в том числе семейного, для выявления случаев самоубийства, биполярного расстройства. Следует отметить, что венлафаксин не рекомендован для применения при лечении биполярной депрессии.

Применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Клинический опыт применения венлафаксина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен.

Следует с осторожностью применять у пациентов с теми заболеваниями, у которых действие венлафаксина на гемодинамические показатели и/или метаболизм может быть значимым.

Пациентов следует предупредить о немедленном обращении к врачу по появлении кожной сыпи, уртикарных элементов или других аллергических реакций.

У некоторых пациентов во время применения венлафаксина отмечено дозозависимое повышение

артериального давления и/или повышение частоты сердечных сокращений, поэтому рекомендуется регулярный контроль артериального давления и ЭКГ, особенно в период уточнения или повышения дозы венлафаксина. В опыте постмаркетингового применения венлафаксина (при передозировке) были зарегистрированы аритмии с летальным исходом.

Перед началом применения препарата Венлаксор® пациентам с высоким риском развития серьезных нарушений сердечного ритма следует оценить соотношение вероятной пользы к возможному риску при применении.

Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения и нарушения чувства равновесия с целью профилактики травматизма.

Во время применения препарата Венлаксор®, особенно в условиях дегидратации или снижения объема циркулирующей крови (в том числе у пожилых пациентов и пациентов, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Венлаксор® не изучен у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Таким пациентам назначать препарат Венлаксор® следует с осторожностью.

Применение СИОЗС или венлафаксина пациентами с сахарным диабетом может вызывать изменение концентрации глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или гипогликемических средств для приема внутрь.

Во время терапии препаратом Венлаксор® рекомендуется воздержаться от приема любых алкогольсодержащих напитков.

Безопасность и эффективность применения венлафаксина в комбинации с лекарственными средствами, снижающими массу тела (включая фентермин) установлены не были. Не рекомендуется одновременное применение препарата Венлаксор® и лекарственных средств, снижающих массу тела.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время применения препарата Венлаксор®.

Разъяснения особых симптомов и состояний, возникновение которых возможно при лечении препаратом

Сухость во рту отмечалась у 10% пациентов, получавших венлафаксин. Это может увеличить риск развития кариеса. Пациенты должны тщательно соблюдать гигиену полости рта. Применение препарата Венлаксор® может вызвать развитие акатизии, характеризующейся субъективными неприятными ощущениями или двигательным беспокойством и необходимостью

часто двигаться, что нередко сопровождается неспособностью сидеть или стоять на месте. В основном это происходит в течение первых нескольких недель лечения. Повышение дозы у пациентов, у которых развиваются такие симптомы, может вызывать нежелательные последствия.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у 5,3% пациентов было зарегистрировано клинически значимое повышение концентрации холестерина в сыворотке крови. Необходим контроль концентрации холестерина при длительном лечении.

Синдром «отмены»

Во время прекращения лечения распространен синдром «отмены», особенно если это резкое прекращение терапии. Риск развития синдрома «отмены» может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность лечения, величину терапевтических доз и скорость их снижения. Очень редко сообщается о данных симптомах у пациентов, которые случайно пропустили прием препарата.

Симптомы синдрома «отмены» обычно наступают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. Обычно эти симптомы проходят в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут сохраняться до 2-3 месяцев и более. Рекомендуется постепенно снижать дозу препарата Венлаксор® при прекращении приема препарата – в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания.

Серотониновый синдром

Применение препарата Венлаксор®, как и других серотонинергических препаратов, может вызвать серотониновый синдром, потенциально опасное для жизни состояние, в особенности при одновременном применении других лекарственных средств, которые могут повлиять на серотонинергические нейромедиаторные системы, таких как, ингибиторы MAO (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Симптомы серотонинового синдрома могут включать в себя изменения психического статуса (возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативную неустойчивость (тахикардия, лабильность артериального давления, гипертермия), нервно-мышечные расстройства (гиперрефлексия, нарушение координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки 37,5 мг и 75 мг.

Таблетки по 37,5 мг: по 10 таблеток в блистере из поливинилхлоридной пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачке может быть нанесен стикер для контроля первого вскрытия.

Таблетки по 75 мг: по 10 таблеток в блистере из поливинилхлоридной пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачке может быть нанесен стикер для контроля первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Храните в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Телефон: +371-67083205.

Факс: +371-67083505.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Гриндекс Рус».

Российская Федерация, 117556, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корп. 3, 5 этаж

Телефон: +7 (495) 7716505*

Факс: +7 (499) 6103963

Электронная почта: office@grindeks.ru

Представитель
организации-заявителя



Будиловская О.И.

* В случае изменения указывается новый номер телефона.