

Состав

действующее вещество: venlafaxine;

1 таблетка содержит 37,5 мг венлафаксина (в виде гидрохлорида);

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, лактоза, натрия крахмала (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, железа оксид (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: светло-розовые плоскоцилиндрические таблетки с темно-розовыми вкраплениями, с фаской и насечкой с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антидепрессанты. Код АТХ N06A X16.

Фармакодинамика

Механизм антидепрессивного действия венлафаксина у человека связан с потенцированием нейромедиаторной активности в центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и его активный метаболит орто-дезметилвенлафаксин (ОДВ) являются мощными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит при однократном или многократном введении снижают бета-адренергические реакции. Они одинаково эффективно влияют на оборотное захвата нейротрансмиттера и связывания с рецепторами.

Венлафаксин фактически не имеет аффинности к мускариновым, холинергическим, H₁-гистаминергическим или альфа₁-адренорецепторам *in vitro*. Фармакологическое действие на эти рецепторы может быть связана с различными побочными реакциями, которые наблюдались также при применении других антидепрессантов, а именно: с антихолинергическими, седативными и сердечно-сосудистыми побочными реакциями.

Венлафаксин не угнетает активность моноаминоксидазы (МАО).

Исследования *in vitro* показали, что венлафаксин не имеет родства с опиатными или бензодиазепиновым рецепторами.

Фармакокинетика

Венлафаксин экстенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень с образованием активного метаболита ОДВ. Период полувыведения венлафаксина составляет 5 ± 2 часа, а ОДВ - 11 ± 2 часа. При многократном применении равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 суток. Венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику в диапазоне доз 75-450 мг / сут.

Абсорбция

После приема разовой дозы венлафаксина быстрого высвобождения абсорбируется почти 92% венлафаксина. Биодоступность составляет 40-45% вследствие пресистемного метаболизма. После применения венлафаксина быстрого высвобождения максимальная концентрация венлафаксина и ОДВ в плазме крови достигается в течение 2 и 3 часа соответственно. Прием пищи не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

Связывание венлафаксина и ОДВ с белками плазмы крови составляет 27% и 30% соответственно. Объем распределения венлафаксина при равновесной концентрации составляет $4,4 \pm 1,6$ л / кг после внутривенного введения.

Метаболизм

Венлафаксин подвергается усиленному метаболизму в печени. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что венлафаксин метаболизируется в его активный метаболит ОДВ с помощью системы CYP2D6. Эти исследования показали также, что венлафаксин с помощью CYP3A4 метаболизируется в менее активный метаболит N-дезметилвенлафаксин и венлафаксин является слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не угнетает CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Вывод

Венлафаксин и его метаболиты выводятся главным образом почками. Почти 87% дозы венлафаксина обнаруживается в моче в течение 48 часов или в неизмененном виде венлафаксина (5%), неконъюгированного ОДВ (29%), конъюгированного ОДВ (26%) или в виде других неактивных метаболитов (27%). Средний клиренс венлафаксина и ОДВ в стационарном состоянии составляет $1,3 \pm 0,6$ л / ч / кг и $0,4 \pm 0,2$ л / ч / кг соответственно.

Особые категории больных

Пол и возраст

Пол и возраст пациента существенно не влияют на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ.

Быстрые / медленные метаболитаторы CYP2D6

Плазменные концентрации венлафаксина в медленных метаболитаторов CYP2D6 выше, чем в быстрых метаболитаторов. Поскольку общая экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ была сходной в обеих группах, нет нужды в различных схемах дозирования для этих двух групп.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с поражением печени класса А по классификации Чайлд-Пью (слабое поражение печени) и класса В (умеренное поражение печени) период полувыведения венлафаксина и ОДВ продлевался по сравнению с таким у здоровых добровольцев. Общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижался. Отмечался высокий уровень межсубъектной вариабельности. Относительно пациентов с тяжелым поражением печени данные ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения венлафаксина удлинялся примерно на 180%, а клиренс снижался примерно на 57% по сравнению с таким у здоровых добровольцев. Для ОДВ отмечалось удлинение периода полувыведения примерно на 142% и снижение клиренса на 56%. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе, необходима коррекция дозы.

Показания

- Лечение больших депрессивных эпизодов.
- профилактика рецидивов больших депрессивных эпизодов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к венлафаксину или к любому из компонентов препарата;
- сопутствующая терапия с любыми ингибиторами МАО (обратимыми, необратимыми, селективными и неселективными);
- пациенты с высоким риском тяжелой желудочковой аритмии (например, со значительной дисфункцией левого желудочка сердца, III-IV функционального класса по NYHA);

- тяжкий степень артериальной гипертензии (артериальное давление 180/115 мм рт.ст. и выше до начала терапии);
- закрытоуголовая глаукома;
- тяжкая печеночная и / или почечная недостаточность;
- нарушение мочеиспускания в связи с недостаточным оттоком мочи (например, заболевания предстательной железы).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы МАО

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Одновременное применение венлафаксина с необратимыми неселективными ингибиторами МАО противопоказано. Применение венлафаксина можно начинать не ранее чем через 14 дней после завершения терапии с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. После отмены венлафаксина следует подождать не менее 7 суток перед началом терапии необратимыми неселективными ингибиторами МАО.

Оборотные селективные ингибиторы МАО-А (мокlobемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома комбинация венлафаксина с оборотными селективными ингибиторами МАО, такими как мокlobемид, противопоказана. Применение венлафаксина можно начинать не ранее чем через 14 дней после завершения терапии оборотными ингибиторами МАО. После отмены венлафаксина следует подождать не менее 7 суток перед началом терапии оборотными ингибиторами МАО.

Оборотные неселективные ингибиторы МАО (линезолид)

Одновременное применение антибиотика линезолида (слабый оборотный неселективный ингибитор МАО) с венлафаксином противопоказано.

Сообщалось о тяжелых побочных реакциях у пациентов, недавно прекратили лечение ингибиторами МАО и начали терапию венлафаксином или прекратили лечение венлафаксином незадолго до начала приема ингибиторов МАО. Эти реакции включали тремор, миоклонус, усиленное потоотделение, тошнота, рвота, гиперемия, головокружение и гипертермию с признаками, подобными злокачественного нейрорептического синдрома (ЗНС), судороги и летальный исход.

Серотониновый синдром

Как и при приеме других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином может развиваться серотониновый синдром, в частности, при одновременном применении с лекарственными средствами, которые влияют на серотонинергическую нейромедиаторную систему (включая триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИЗЗСН), амфетамины, литий, сибутрамин препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон, пентазоцин), с лекарственными средствами, которые ухудшают метаболизм серотонина (включая ингибиторы МАО, например, метиленовый синий), с предшественниками серотонина (например, с триптофаном) или с антипсихотиками или другими антагонистами дофамина.

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического статуса, вегетативную лабильность, нейромышечные нарушения и / или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Если одновременное применение венлафаксина и СИОЗС, СИЗЗСН или агониста серотониновых рецепторов (триптофана) клинически обусловлено, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, особенно в начале лечения и при увеличении дозы. Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (такими как триптофан) не рекомендуется.

Средства, влияющие на ЦНС

Риск применения венлафаксина в сочетании с другими лекарственными средствами, влияющими на ЦНС, не был систематически исследован. Поэтому следует быть осторожными, применяя венлафаксин в комбинации с другими лекарственными средствами, влияющими на ЦНС.

Этанол

Снижение умственной и двигательной активности под влиянием этанола НЕ усиливается после применения венлафаксина, однако пациенты должны воздерживаться от употребления алкогольных напитков на период применения препарата.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

При применении венлафаксина с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QTc, повышается риск пролонгации интервала QTc и / или желудочковых аритмий (например *torsades de pointes*). Следует избегать одновременного применения таких лекарственных средств.

К соответствующим типам лекарственных средств относятся:

- антиаритмические средства класса Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилидин);
- некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин);
- некоторые антибиотики группы макролидов (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые антибиотики группы хинолина (например, моксифлоксацин).

Данный перечень не является исчерпывающим, поэтому следует избегать применения лекарственных средств, которые значительно увеличивают интервал QT.

Влияние других лекарственных средств на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Исследование влияния фармакокинетики кетоконазола на быстрые (ШМ) и медленные метаболиты (ПМ) CYP2D6 продемонстрировало увеличение AUC венлафаксина (70% и 21% в ПМ и ШМ CYP2D соответственно) и ОДВ (33% и 23% в ПМ и ШМ CYP2D6 соответственно) после применения кетоконазола. При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, итраконазола, вориконазола, Посаконазол, кетоконазол, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина могут повышаться уровни венлафаксина и ОДВ. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные средства

Литий

При одновременном применении венлафаксина и лития может развиваться серотониновый синдром. *Диазепам*

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику и фармадинамику диазепама и его активного метаболита дезметилдиазепаму. Диазепам не влияет на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ. Неизвестно, существует фармакокинетическая и / или фармакодинамическая взаимодействие с другими бензодиазепинами.

Имипрамин

Имипрамин не влияет на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ. Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. Наблюдалось

дозозависимое увеличение AUC 2-ОН-дезимипрамина в 2,5-4,5 раза при назначении венлафаксина в дозе 75-150 мг в сутки. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении венлафаксина и имипрамина.

Галоперидол

В ходе исследования фармакокинетики галоперидола наблюдалось 42% снижение почечного клиренса, 88% повышение максимальной концентрации в плазме крови и 70% увеличение AUC галоперидола без изменения его периода полувыведения. Этот факт следует учитывать при одновременном применении галоперидола и венлафаксина.

Рисперидон

Венлафаксин увеличивает AUC рисперидона на 50%, но существенно не изменяет фармакокинетику активных компонентов (рисперидона и 9-гидрокси). Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Метопролол

Одновременное применение венлафаксина и метопролола здоровым добровольцам в ходе исследования фармакокинетики обоих препаратов приводило к повышению плазменной концентрации метопролола примерно на 30-40%, не меняя при этом плазменную концентрацию его активного метаболита альфа-гидроксиметопрололу. Клиническая значимость этого явления у пациентов с артериальной гипертензией неизвестна. Метопролол не изменяет фармакокинетику венлафаксина и его активного метаболита ОДВ. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении венлафаксина и метопролола.

Индинавир

При одновременном применении венлафаксина с индинавиром AUC индинавира уменьшается на 28% и C_{max} - на 36%. Фармакокинетические параметры венлафаксина и его метаболита ОДВ не изменяются. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Варфарин

Венлафаксин может усиливать антикоагулянтный эффект варфарина.

Циметидин

В состоянии равновесия циметидин ингибировал метаболизм венлафаксина «первого прохождения», но существенно не влиял на образование и выведение ОДВ. Однако у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени лекарственное взаимодействие может быть выраженной.

Препараты, ингибирующие CYP2D6

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что венлафаксин метаболизируется в активный метаболит ОДВ под влиянием CYP2D6. Этот изофермент, который отвечает за генетический полиморфизм, является главным для метаболизма многих антидепрессантов. Таким образом, существует возможность взаимодействия между венлафаксином и препаратами-ингибиторами CYP2D6. Лекарственные взаимодействия, которые приводят к снижению преобразования венлафаксина в ОДВ, потенциально повышают сывороточную концентрацию венлафаксина и снижают концентрацию его активного метаболита. Профиль фармакокинетики венлафаксина у пациентов, получавших один ингибитор CYP2D6 в одно и то же время, не может существенно отличаться от профиля таковой у пациентов с малой метаболической способностью CYP2D6; по этой причине корректировать дозы.

Препараты, которые метаболизируются под действием изоферментов цитохрома P450

Венлафаксин не угнетает CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин) и CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (диазепам) *in vivo*.

Пероральные противозачаточные средства

В пострегистрационный период сообщали о нежелательных беременностях у женщин, принимавших пероральные противозачаточные средства одновременно с венлафаксином. Нет достаточных доказательств, что эти беременности были результатом лекарственного взаимодействия с венлафаксином. Исследование взаимодействия с гормональными препаратами не проводилось.

Антигипертензивные и противодиабетические средства

Не выявлено клинически значимых взаимодействий венлафаксина с антигипертензивными и противодиабетическими препаратами.

Оценку потенциальной пользы комбинированной терапии венлафаксином и другими антидепрессантами не проводили.

Польза комбинации электросудорожной терапии с лечением венлафаксином НЕ оценивалась.

После завершения лечения венлафаксином повышение уровня клозапина мало временную связь с проявлением побочных эффектов, включая судорожные припадки.

Венлафаксин сочетается с белками плазмы крови на 27%, тогда как ОДВ - на 30%. Таким образом, возможные лекарственные взаимодействия, обусловленные сочетанием с белками венлафаксина и его основного метаболита, могут не ожидаться. Венлафаксин не ингибируется тол бутамид - субстрат CYP1A2 *in vitro*, не ингибируется метаболизм кофеина не ингибируется CYP2C19 *in vitro*; не ингибируется CYP3A4 *in vitro*; венлафаксин является слабым ингибитором CYP2D6; в связи с тем, что элиминация венлафаксина происходит с помощью CYP2D6 и CYP3A4, нежелательно применять одновременно эти сильные ингибиторы иоензимив.

Особенности применения

Риск суицида / суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния.

Депрессия характеризуется повышенным риском суицидальных мыслей, причинение вреда себе и попытками самоубийства (суицидальные действия). Этот риск существует до достижения ремиссии. Поскольку возможно отсутствие улучшения состояния в первые несколько недель или в течение длительного времени после начала лечения, пациенты нуждаются в тщательном наблюдении до улучшения их состояния. Общий опыт лечения антидепрессантами показывает, что риск суицида может повышаться на ранних этапах выздоровления.

Другие психические расстройства, при которых назначают венлафаксин, могут также характеризоваться повышенным риском суицидальных действий. Кроме того, эти расстройства могут сопровождаться большим депрессивным расстройством, поэтому при лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же меры безопасности, как и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты, в анамнезе которых указаны суицидальные действия, а также пациенты с выраженной степенью суицидального мышления еще до начала лечения имеют более высокий риск возникновения мыслей о самоубийстве или попыток самоубийства и должны находиться под пристальным наблюдением во время лечения. В процессе плацебо-контролируемых клинических исследований метаанализ антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения с антидепрессантами по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет.

Во время лечения венлафаксином, и особенно на ранней стадии лечения, а также после изменения дозы необходимо тщательное наблюдение за пациентами и особенно пациентов группы риска.

Пациентов (а также лиц, ухаживающих за пациентами) нужно предупредить о необходимости контроля за ухудшением клинического состояния, появлением суицидальных действий или мыслей и необычными изменениями поведения, а также о том, что при появлении подобных симптомов следует немедленно обращаться к врачу.

Дети

Венлафаксин не следует применять при лечении детей и подростков в возрасте до 18 лет. Признаки поведения, свидетельствующие о суицидальных наклонностях (попытки самоубийства и суицидальные мысли), а также об агрессивности (в основном агрессивность, враждебное поведение, гнев) чаще наблюдались в клинических исследованиях у детей и подростков, получавших антидепрессивную терапию, чем у тех, которых лечили методом плацебо. Если, учитывая клиническую необходимость, принимается решение начинать это лечение, за пациентом необходимо внимательно наблюдать, чтобы своевременно выявить признаки поведения, свидетельствующие о суицидальных наклонностях. К тому же, количество данных о безвредности препарата для детей и подростков в течение длительного периода, в том числе о влиянии на рост, созревания, когнитивный развитие и развитие поведения, недостаточно.

Мания / гипомания

У пациентов с расстройствами настроения, которые получают антидепрессанты, включая венлафаксин может развиваться мания или гипомания. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин следует назначать с осторожностью пациентам с биполярными расстройствами в семейном анамнезе.

Агрессия

У пациентов, получающих антидепрессанты, включая венлафаксин может развиваться агрессия. Об этом сообщали в начале лечения, после изменения дозы и при прекращении лечения. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин следует назначать с осторожностью пациентам с агрессией в анамнезе.

Акатизия / психомоторное беспокойство

Применение венлафаксина сопровождается развитием акатизии, которая субъективно характеризуется неприятным или тревожным беспокойством и необходимостью частого передвижения, которое сопровождается неспособностью

спокойно сидеть или стоять. Чаще всего это возникает в первые несколько недель лечения. Для пациентов, у которых развиваются такие симптомы, повышение дозы может оказаться губительным.

Серотониновый синдром

Во время лечения венлафаксином существует риск возникновения серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния, особенно при одновременном применении других препаратов, влияющих на серотонинергическую систему нейромедиаторов (включая триптаны, СИОЗС, СИЗЗСН, амфетамины, литий, сибутрамин, зверобой (*Hypericum perforatum*), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин), с лекарственными средствами, ухудшающие метаболизм серотонина (таких как ингибитор МАО, например метиленовый синий), с прекурсорами серотонина (например, добавки триптофана) или с антипсихотиками или другими антагонистами дофамина. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния (например, тревожное возбуждение, галлюцинации, кому), расстройства вегетативной нервной системы (например, тахикардию, нестабильное артериальное давление, гипертермию), нервно-мышечные нарушения (например, гиперрефлексию, нарушение координации) и / или желудочно-кишечные расстройства (например, тошноту, рвоту, диарею). Тяжелая форма серотонинового синдрома может напоминать ЗНС, который включает гипертермию, мышечную ригидность, нестабильность вегетативной нервной системы с возможными резкими изменениями жизненно важных показателей и изменениями психического состояния.

Если одновременное применение венлафаксина с другими средствами, которые могут влиять на серотонинергическую и / или дофаминергическую системы нейротрансмиссии, клинически обосновано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (например, пищевыми добавками, содержащими триптофан) не рекомендуется.

Злокачественный нейролептический синдром

С осторожностью применять пациентам, которые применяют нейролептические препараты, в связи с риском развития злокачественного нейролептического синдрома.

Глаукома

В связи с приемом венлафаксина есть сообщения о мидриаз. Поэтому рекомендуется, чтобы над пациентами с повышенным внутриглазным давлением или с риском развития острой закрытоугольной глаукомы было установлено тщательное наблюдение.

Артериальное давление

Венлафаксин, в зависимости от дозы, может повышать артериальное давление. В некоторых случаях при послерегистрационного применения наблюдалось сильное повышение артериального давления, что требовало неотложного лечения. Перед началом применения венлафаксина необходимо проверять артериальное давление и тщательно контролировать имеющуюся артериальную гипертензию. Артериальное давление рекомендуется измерять периодически - в начале лечения и после повышения дозы. Рекомендуется соблюдать осторожность в отношении пациентов, у которых основное заболевание могло быть вызвано повышением артериального давления, например, у пациентов с нарушением сердечной функции.

Частота сердечных сокращений

Возможно повышение частоты сердечных сокращений, особенно во время застосуваания высоких доз венлафаксина. Пациентам, общее состояние которых может зависеть от частоты сердечных сокращений, следует быть осторожными.

Заболевания сердца и риск аритмии

Применение венлафаксина не исследовался у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих декомпенсированной сердечной недостаточности. Поэтому таким пациентам венлафаксин следует применять с осторожностью.

Во время послерегистрационного применения венлафаксина поступали сообщения о случаях пролонгации интервала QT, желудочковой тахикардии типа пируэт, желудочковой тахикардии и летальных аритмий, в частности при передозировке или у пациентов с другими факторами риска пролонгации интервала QT / желудочковой тахикардии типа пируэт. В начале лечения венлафаксином необходимо учитывать соотношение риска и пользы пациентам с высокой степенью риска серьезных сердечных аритмий или пролонгации интервала QT.

Судороги

Во время терапии венлафаксином возможны судороги. Венлафаксин следует применять с осторожностью пациентам с судорогами в анамнезе. Такие

пациенты следует установить тщательное наблюдение. При развитии судорог лечение следует прекратить.

Гипонатриемия

При применении венлафаксина может развиваться гипонатриемия и / или синдром недостаточной секреции АДГ. Это чаще всего наблюдалось у пациентов при дегидратации или при уменьшении объема крови. Пациенты пожилого возраста, больные, принимающие диуретики и пациенты со сниженным по другим причинам объемом крови относятся к группе высокого риска развития данного осложнения.

Аномальные кровотечения

Лекарственные препараты, которые подавляют захвата серотонина, могут приводить к снижению функции тромбоцитов. Кровотечения, связанные с применением СИОЗС и СИЗЗСН, варьируются от экхимозы, гематомы, эпистаксов и петехий до желудочно-кишечных и опасных для жизни кровотечений. Риск кровотечений может быть повышен у пациентов, принимающих венлафаксин. Как и другие СИОЗС, венлафаксин следует с осторожностью применять пациентам, склонным к кровотечениям, включая пациентов, принимающих антикоагулянты или ингибиторы функции тромбоцитов.

СИОЗС / ИМЗС могут увеличить риск послеродовых кровотечений (см. Разделы «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Побочные реакции»).

Холестерин сыворотки крови

Клинически значимое повышение уровня сывороточного холестерина было зарегистрировано в 5,3% пациентов, принимавших венлафаксин, и в 0,0% пациентов, принимавших плацебо в течение 3 месяцев в плацебо-контролируемых клинических испытаниях. При длительном лечении венлафаксином необходимо измерять уровень холестерина в сыворотке крови.

Одновременное применение со средствами для снижения массы тела

Безопасность и эффективность применения венлафаксина в сочетании с лекарственными средствами для снижения массы тела, включая фентермин, не установлены. Не рекомендуется совместное применение венлафаксина и средств для снижения массы тела. Венлафаксин не показан для снижения массы тела ни в виде монотерапии, ни в комбинации с другими средствами.

Половая дисфункция

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИЗЗСН) могут быть причиной половой дисфункции. Были сообщения о длительных половых дисфункциях, несмотря на прекращение приема ИЗЗСН.

Прекращение лечения

Хорошо известно, что эффекты прекращения лечения наблюдаются при применении антидепрессантов, и иногда эти эффекты могут быть длительными и серьезными. Суицид / суицидальные мысли и агрессия наблюдались у пациентов во время изменения режима дозирования венлафаксина, в том числе во время прекращения лечения. Поэтому пациентов следует тщательно наблюдать, при снижении дозы или при прекращении лечения.

При прекращении лечения обычно возникают симптомы отмены, особенно при резком прекращении. Во время клинических испытаний побочные реакции после прекращения лечения (во время и после постепенного снижения дозы) проявлялись примерно у 31% пациентов, получавших венлафаксин, и у 17% пациентов, получавших плацебо.

Риск развития симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе от продолжительности лечения и дозы, а также от скорости снижения дозы. Головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии), нарушения сна (в том числе бессонница и глубокий сон), возбуждение или беспокойство, тошнота и / или рвота, тремор и головная боль, нарушение зрения и гипертония являются самыми распространенными реакциями отмены, о которых сообщали. В основном, указанные симптомы являются легкими или умеренными; однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Симптомы обычно возникают в первые несколько дней после прекращения лечения, но зарегистрировано несколько случаев появления таких симптомов у пациентов, случайно пропустили прием дозы препарата. Обычно эти симптомы исчезают без лечения в течение 2 недель, хотя у отдельных пациентов они могут присутствовать дольше (от 2-3 месяца и более). Поэтому при прекращении лечения рекомендуется постепенно уменьшать дозу венлафаксина в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от потребностей больного. У некоторых пациентов прекращение лечения может занять несколько месяцев или дольше.

Сухость во рту

При лечении венлафаксином может возникать ощущение сухости во рту. Это может увеличить риск кариеса, и пациентам следует напомнить о важности гигиены зубов.

Сахарный диабет

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, применение СИОЗС или венлафаксина может изменить гликемический контроль. Может возникнуть необходимость изменения дозы инсулина и / или пероральных противодиабетических препаратов.

Взаимодействие лекарственное средство - лабораторный анализ

Сообщалось, что у пациентов, получавших венлафаксин, определяется ложная положительная присутствие фенциклидина и амфетамина в скрининг анализе мочи из-за отсутствия специфичности. Ложные положительные результаты анализов ожидаются несколько дней после прекращения лечения венлафаксином. Венлафаксин можно отличить от фенциклидина и амфетамина подтверждающими исследованиями, такими как газовая хроматография / масс-спектрометрия.

Лактоза

Таблетки Венлаксор® содержат лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы / галактозы не следует применять этот препарат.

Соединения натрия

Это лекарственное средство содержит натрия крахмала (тип А). Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, придерживаются натрий-контролируемой диеты.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Любая терапия психотропными препаратами может нарушать способность мыслить или выполнять двигательные функции. Учитывая побочные эффекты со стороны ЦНС, пациентам, принимающим венлафаксин, следует удостовериться, что способность к концентрации внимания и координации движений не нарушены.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Количество данных о применении венлафаксина беременным женщинам недостаточна.

Исследования на животных доказывают репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен. Беременным можно применять венлафаксин только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможные риски.

Также как и в случае с другими ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС, ИЗЗСиН), симптомы прекращения лечения могут появиться у новорожденных, если венлафаксин применяла беременная женщина незадолго до родов. В некоторых новорожденных, которые были подвержены влиянию венлафаксина в III триместре беременности, развились осложнения, для лечения которых было необходимо кормление через зонд, применение аппарата искусственного дыхания и длительная госпитализация. Такие осложнения могут появиться сразу после родов.

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем в 2 раза) послеродового кровотечения после воздействия СИОЗС / ИЗЗСиН за месяц до родов (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение СИОЗС в период беременности, особенно в поздний период беременности, может увеличить риск персистирующей гипертензии легких новорожденных (ПГЛН). Хотя клинических исследований связи ПГЛН с применением ИЗЗСиН не проводили, учитывая схожий механизм действия (ингибирование обратного связывания серотонина), нельзя исключить этот возможный риск венлафаксина.

При применении СИОЗС / ИЗЗСиН матерью на поздних сроках беременности, у новорожденного можно наблюдать следующие симптомы: возбудимость, дрожь, гипотонию, постоянный плач, затрудненное сосание или нарушение сна. Причиной этих симптомов может быть серотонинергическое действие или они могут быть симптомами воздействия. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются сразу после родов или развиваются в течение 24 часов.

Кормление грудью

Венлафаксин и его метаболит ОДВ проникают в грудное молоко. Опыт, полученный в пострегистрационный период, свидетельствует о плаче, возбудимости и нарушениях сна у младенцев. Симптомы, наблюдаемые после отмены венлафаксина, наблюдаются также после прекращения кормления грудью. Нельзя исключить риск для младенцев, которых кормили грудью. Поэтому решение о кормлении ребенка грудью или его прекращении, или о продлении / прекращении терапии венлафаксином следует принимать, оценив пользу для ребенка от кормления грудью и пользу для от терапии венлафаксином.

Фертильность

Снижение фертильности наблюдалось в исследовании, в котором крысы-самцы и самки подвергались воздействию ОДВ. Значимость этого открытия в человеческой популяции неизвестна

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь во время еды, желательно в одно и то же время.

Большие депрессивные эпизоды

Рекомендованная начальная доза венлафаксина составляет 75 мг / сут ее следует применять за 2 или 3 приема. Пациентам, для которых начальная доза 75 мг / сут не является эффективной, можно повысить ее до максимальной - 375 мг / сут. Повышение дозы следует проводить с интервалом 2 недели и более. В тяжелых случаях дозу можно повышать с частыми интервалами, но не менее 4 дня.

Из-за риска развития дозозависимых побочных реакций повышение дозы следует проводить только после оценки клинической картины. Необходимо соблюдать минимальной эффективной дозы.

Лечение пациентов требует достаточно длительного времени, обычно нескольких месяцев и более. Эффективность лечения следует регулярно переоценивать в зависимости от конкретного случая. Длительное лечение может также быть целесообразным и для профилактики рецидивов больших депрессивных эпизодов. В большинстве случаев рекомендуемая доза, которую применяют для профилактики рецидивов больших депрессивных эпизодов, равна дозе, применяется для лечения обычного эпизода депрессии.

После ремиссии лечение антидепрессивными лекарственными средствами необходимо продолжать не менее 6 месяцев.

Применение у пациентов пожилого возраста

Возраст пациента не требует изменения дозы. Однако при лечении пациентов пожилого возраста следует быть осторожными (например, в связи с возможностью нарушения функции почек, вероятностью изменения чувствительности и аффинности к нейромедиаторов, что происходит с возрастом). В таком случае следует применять самую низкую эффективную дозу, а пациенты при повышении дозы должны находиться под пристальным наблюдением.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью

Пациентам с легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности рекомендуется уменьшить суточную дозу на 50%. Однако, учитывая межиндивидуальную вариабельность клиренса, желательно к подбору дозы подходить индивидуально.

Данные по применению венлафаксина у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности ограничены. Поэтому при лечении таких пациентов следует быть осторожными и уменьшать суточную дозу более чем на 50%. Перед назначением препарата пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует взвесить ожидаемую пользу и возможный риск.

Применение пациентам с почечной недостаточностью

Хотя пациентам со скоростью клубочковой фильтрации 30-70 мл / мин коррекции дозы не требуется, в любом случае следует соблюдать осторожность. Пациентам, находящимся на гемодиализе, и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл / мин) рекомендуется уменьшить дозы на 50%. Учитывая межиндивидуальную вариабельность клиренса у таких пациентов, желательно до подбора дозы подходить индивидуально.

Синдром отмены после прекращения приема венлафаксина

Следует избегать резкого прекращения лечения венлафаксином. Поэтому после прекращения лечения рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1-2 недель, чтобы уменьшить риск развития синдрома отмены. Однако период времени, необходимый для уменьшения дозы и объем уменьшения дозы, может зависеть от дозы, длительности терапии и конкретного пациента. У некоторых пациентов прекращение лечения может потребоваться очень постепенно в течение месяцев или дольше. Если после снижения дозы или приостановления лечения возникают симптомы непереносимости, следует рассмотреть возможность возврата к ранее назначенной дозе. В дальнейшем врач может продолжать снижать дозу, но медленнее.

Дети

Венлафаксин не рекомендуется детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

Контролируемые клинические исследования у детей и подростков с большим депрессивным расстройством не продемонстрировали эффективности и не поддерживают применение венлафаксина в этих пациентов (см. Разделы

«Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Передозировка

Симптомы: тахикардия, изменение уровня сознания (варьирует от сонливости до комы), мидриаз, судороги, рвота, изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада нервных волокон, удлинение QRS), желудочковая тахикардия и брадикардия, артериальная гипотензия, вертиго. Возможен риск летального исхода.

В опубликованных ретроспективных исследованиях сообщается, что передозировка венлафаксином может быть связано с повышенным риском летального исхода по сравнению с тем, что наблюдалось у пациентов, получавших антидепрессанты группы СИОЗС, но меньше у тех, которые применяли трициклические антидепрессанты. Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов, получавших венлафаксин, больше факторов, способствующих риску самоубийства, чем у пациентов, получавших СИОЗС. Не ясно, связаны ли эти выводы о повышенном риске летального исхода с токсичностью венлафаксина при передозировке или с индивидуальными особенностями пациентов, получавших венлафаксин. Для устранения риска передозировки венлафаксин следует назначать в небольшом количестве в соответствии с качественной практикой лечения пациентов.

Лечение. Рекомендуется общая поддерживающая и симптоматическая терапия; мониторинг сердечного ритма и жизненных показателей. Если существует риск аспирации, вызывание рвоты не рекомендуется. Если лекарства приняты недавно и пациент находится в сознании, следует провести промывание желудка. Назначение активированного угля может также уменьшить всасывание действующего вещества. Эффективность таких мероприятий как форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови маловероятна. Специфический антидот венлафаксина неизвестен.

Побочные реакции

Резюме профиля безопасности

Побочные реакции, о которых сообщали в клинических исследованиях очень часто ($> 1/10$) тошнота, сухость во рту, головная боль и повышенная потливость (включая ночную).

Побочные реакции в виде таблицы

Побочные реакции распределены по системам органов, частоте и уменьшением серьезности в каждой категории частот. Частоты определяются: очень часто ($\geq 1/10$) часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$) редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неизвестна (невозможно подсчитать по имеющимся данным).

Система органов	очень часто	Часто	Нечасто	редко
Со стороны системы крови и лимфатической системы				Агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, нейтропения
Со стороны иммунной системы				Анафилактическая реакция
Со стороны эндокринной системы				Неадекватная секреция антидиуретического гормона
Нарушение метаболизма и расстройства питания		снижение аппетита		гипонатриемия

Психические расстройства	бессонница	Конфузный состояние* деперсонализация * аномальные сновидения, нервность, снижение либидо, ажитация *, аноргазмия	Мания, гипомания, галлюцинации, дереализации, аномальный оргазм, бруксизм *, апатия	бред *
Со стороны нервной системы	Головная боль *В, головокружение, вялость	Акатисия *, тремор, параестезия, дисгевзия	Обмороки, миоклонус, расстройство баланса *, нарушение координации *, дискинезия *	СНН * серотонин синдром дистония
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, расстройство аккумуляции, включая нечеткость зрения, мидриаз		Глаукома
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата		Звон в ушах *		
Со стороны сердца		Тахикардия, учащенное сердцебиение *		Желудочковая тахикардия, пируэт желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT * ЭКГ *

Со стороны сосудистой системы		Артериальная гипертензия, приливы	Ортостатическая гипотензия, гипотензия *	
Со стороны дыхания, грудной клетки и средостения		Одышка *, зевота		Интерс- болезнь легочна эозиноф
Со стороны пищеварительного тракта	тошнота, сухость во рту, запор	Диарея *, рвота	Желудочно-кишечное кровотечение *	Панкре
Со стороны пищеварительной системы			Аномальная печеночная проба *	Гепатит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Гипергидроз * (включая ночную потливость) *	высыпания, зуд *	Крапивница * алопеция *, экхимозы, ангионевротический отек *, реакция фоточувствительности	Синдро Джонсо токсиче эпидерм некроли мульти эритема
Со стороны костно- мышечной системы и соединительной ткани		гипертонус		рабдоми
Со стороны мочевыделительной системы		Затрудненное мочеиспускание, задержка мочи, поллакиурия *	недержание мочи	

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Меноррагия *, метроррагия *, эректильная дисфункция ^б , расстройство эякуляции ^б		
Общие реакции и нарушения в месте введения		Усталость, астения, озноб *		
Лабораторные показатели		Увеличение массы тела, уменьшение массы тела, повышение уровня холестерина в крови		

* - Пострегистрационный опыт.

а) Известно о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения во время терапии венлафаксином или сразу после прекращения лечения.

б) см. «Особенности применения»

в) В объединенных клинических испытаниях частота головной боли с венлафаксином по сравнению и в группе плацебо была одинаковой.

г) это событие сообщали для терапевтического класса СИОЗС / ИЗЗСиН (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Прекращения лечения

Риск развития симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе от продолжительности лечения и дозы, а также от скорости снижения дозы. Головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии), нарушения сна (в том числе бессонница и глубокий сон), возбуждение или беспокойство, тошнота и / или рвота, тремор и боли, синдром гриппа, нарушения зрения и гипертония являются самыми распространенными реакциями отмены, о которых сообщали. В основном, указанные симптомы являются легкими или умеренными; однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Поэтому при прекращении лечения рекомендуется постепенно уменьшать дозу венлафаксина в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от потребностей больного. Однако у некоторых пациентов возникали агрессия в тяжелой форме и суицидальные мысли при снижении дозы или при прекращении приема (смотреть разделы «Способ применения и дозы» и дозы и «Особенности применения»).

Дети

В общем, профиль побочных реакций венлафаксина (в плацебо-контролируемых клинических исследованиях) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был сходен с взрослыми, так и у взрослых уменьшался аппетит, наблюдали уменьшение массы тела, увеличивался артериальное давление и уровень холестерина в сыворотке.

В педиатрических клинических исследованиях наблюдались побочные реакции, связанные с суицидальными мыслями. Сообщалось об увеличении враждебности и, в случае особых депрессивных нарушений, о самоповреждения.

В педиатрических пациентов особенно наблюдали такие побочные реакции: боль в животе, беспокойство, диспепсию, кровоизлияния, кровотечение из носа и миалгии.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АТ «Гріндекс».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).