

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Венлафаксин-АЛСИ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Венлафаксин-АЛСИ

Международное непатентованное или группировочное наименование: венлафаксин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: венлафаксина гидрохлорид — 42,42 мг или 84,84 мг, что соответствует 37,5 мг или 75 мг венлафаксина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 67,31/134,62 мг, крахмал прежелатинизированный — 49,50/99,00 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,82/1,64 мг, тальк — 3,30/6,60 мг, магния стеарат — 1,65/3,30 мг.

Описание

Таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской и риской, белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается легкая мраморность.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Венлафаксин – антидепрессант, химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является рацематом двух активных энантиомеров. Венлафаксин и его основной метаболит, О-десметилвенлафаксин (ОДВ), являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (в сокращенном виде: ИОЗСН или СИОЗСиН) и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Механизм антидепрессивного действия связан со способностью препарата усиливать активность нейромедиаторов при передаче нервных импульсов в центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват вышеназванных нейромедиаторов, при этом они не обладают сродством (изучалось *in vitro*) с холинергическими (мускариновыми), гистаминовыми (H1), альфа1-адренергическими, опиоидными и бензодиазепиновыми рецепторами, не подавляют ак-

тивность моноаминоксидазы (МАО). По ингибированию обратного захвата серотонина венлафаксин уступает селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Фармакокинетика

Абсорбция

Всасывание из желудочно-кишечного тракта хорошее, около 92% для однократной дозы, количественно не зависит от приема пищи.

Распределение

Общая биодоступность – 40–45%, что связано с интенсивным пресистемным метаболизмом в печени. Венлафаксин и ОДВ связываются с белками плазмы человека на 27 и 30%, соответственно; они оба проникают в грудное молоко. В диапазоне суточных доз венлафаксина 75–450 мг сам венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) венлафаксина и ОДВ – 2 и 3 ч, соответственно, после приема таблеток Венлафаксина внутрь. В случае приема пролонгированных форм венлафаксина показатели TC_{max} 5,5 и 9 ч, соответственно.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил 5 ± 2 ч и 11 ± 2 ч, для венлафаксина и ОДВ, соответственно. Равновесная концентрация в плазме (C_{ss}) для венлафаксина и ОДВ достигается после 3-х дней многократного приема терапевтических доз.

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 CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Выведение

Выводится преимущественно почками: примерно 87% принятой единичной дозы выводится с мочой в течение 48 ч (5% в неизмененном виде, 29% в виде неконъюгированного ОДВ, 26% в виде конъюгированного ОДВ, 27% в виде других неактивных метаболитов), а через 72 ч почками выводится 92% препарата.

Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение для плазменного клиренса венлафаксина и ОДВ составляет 1.3 ± 0.6 и 0.4 ± 0.2 л/ч/кг, соответственно; кажущийся период полувыведения 5 ± 2 и 11 ± 2 часов, соответственно; кажущийся (в равновесном состоянии) объем распределения 7.5 ± 3.7 и 5.7 ± 1.8 л/кг, соответственно.

Особые группы

Пол и возраст пациента не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры венлафаксина и ОДВ.

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

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 нет необходимости в подборе индивидуальных доз. Несмотря на разнонаправленное изменение концентраций, взятых по отдельности, а именно венлафаксина (повышается) и ОДВ (снижается), сумма площадей под фармакокинетическими кривыми этих двух активных веществ фактически не изменяется из-за снижения активности изофермента CYP2D6, соответственно корректировки дозы не требуется.

У пациентов с печеночной и почечной недостаточностью от средней до тяжелой степени метаболизм венлафаксина и выведение ОДВ снижается, повышается $C_{\max}$ венлафаксина и ОДВ, удлиняется $T_{1/2}$. Снижение общего клиренса венлафаксина наиболее выражено у больных при клиренсе креатинина (КК) почками 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 обоих активных веществ снижается примерно на 57%). Для таких пациентов, особенно на гемодиализе, необходим индивидуальный подбор дозы венлафаксина и контроль кинетики с учетом длительности лечения этим препаратом.

Хотя данные для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени по шкале Чайлд-Пью ограничены, следует учитывать, что индивидуальные вариации фармакокинетики, в частности клиренса препарата и его $T_{1/2}$, носят весьма разнообразный характер, который следует учитывать при назначении венлафаксина таким пациентам.

У пациентов с классом А по Чайлд-Пью (легкие нарушения функции печени) и с классом В по 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

Депрессия. Профилактика и лечение.

Противопоказания

Гиперчувствительность к венлафаксину или к любому из вспомогательных веществ, одновременное применение с ингибиторами МАО (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин).

Приём препарата противопоказан в возрасте младше 18 лет, при беременности и в период лактации.

С осторожностью

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, аритмии (особенно тахикардия), судорожный синдром в анамнезе, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, суицидальные тенденции, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела, гипонатриемия, обезвоживание, одновременно с диуретиками или с лекарственными средствами (ЛС), применяемыми для лечения ожирения (см. также раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Не следует назначать венлафаксин беременным и кормящим грудью женщинам, т.к. безопасность препарата в период беременности и лактации у женщины не установлена в достаточной степени ввиду того, что отсутствуют адекватно проведенные контролируемые клинические исследования 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 лечения, следует немедленно обратиться к врачу в случае наступления беременности или планирования беременности в период лечения препаратом. Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов.

Венлафаксин и его метаболит (ОДВ) выделяются в грудное молоко. При необходимости приема препарата в период лактации необходимо прекращение грудного вскармливания.

На практике встречаются случаи назначения венлафаксина матерям 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: расстройства внешнего дыхания, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности кормления, рвота, гипогликемия, мышечная гипертония или гипотония, гиперрефлексия, тремор, дрожание, раздражительность, вялость, постоянный плач, сонливость или бессонница. Подобные нарушения могут свидетельствовать о серотонинергических эффектах препарата Венлафаксин. Если венлафаксин применялся во время беременности, и лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного может возникнуть синдром отмены. У такого новорожден-

ного 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 новорожденных.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат Венлафаксин принимают 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 37,5 мг 2 раза в день). В зависимости от переносимости и эффективности, доза может быть постепенно увеличена до 150 мг/сут. При необходимости дозу увеличивают до 225 мг/сут. Увеличение дозы на 75 мг/сут могут быть сделаны с интервалом в 2 недели и более, в случае клинической необходимости, в связи с тяжестью симптомов возможно увеличение дозы в более короткие сроки, но не менее 4 дней. Более высокие дозы (до максимальной суточной дозы в 375 мг/сут в 2–3 приёма) требуют стационарного наблюдения пациентов. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов

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

Почечная недостаточность

При лёгкой 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 день. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин), поскольку достоверные данные о такой терапии отсутствуют. При гемодиализе суточная доза должна быть снижена на 50%, принимать препарат следует после окончания сеанса гемодиализа.

Печёночная недостаточность

При легкой печёночной недостаточности (протромбиновое время (ПВ) менее 14 сек) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной печёночной недостаточности (ПВ от 14 до 18 сек) суточная доза должна быть снижена на 50% или более. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой печёночной недостаточности, поскольку достоверные данные о такой терапии отсутствуют.

Пожилые пациенты

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

Отмена препарата

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

Побочное действие

Частота побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – слабость, повышенная утомляемость, озноб; нечасто – отек Квинке, реакции фотосенсибилизации; частота не установлена – анафилактические реакции.

Со стороны нервной системы: очень часто – сухость во рту, головная боль; часто – необычные сновидения, снижение либидо, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость, парестезии, ступор, спутанность сознания, деперсонализация, повышение мышечного тонуса, тремор; нечасто – апатия, агитация, галлюцинации, миоклонус, нарушение координации движений и равновесия; редко – акатизия, психомоторное возбуждение, эпилептические припадки, маниакальные реакции; частота не установлена – головокружение, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), серотониновый синдром, бред, экстрапирамидные реакции (в том числе дистонии и дискинезия), поздняя дискинезия, суицидальные мысли и поведение, агрессия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – снижение аппетита (анорексия), запор, рвота; нечасто – бруксизм, диарея; редко – гепатит; частота не установлена – панкреатит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – зевота, бронхит, одышка; редко – интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) и эозинофильная пневмония, боль в груди.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипертензия, гиперемия кожных покровов; нечасто – постуральная гипотензия, тахикардия, обморок; частота не установлена – гипотония, удлинение интервала QT, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (включая двунаправленную тахикардию).

Со стороны системы кровотока: нечасто – кровоизлияния в кожу (экхимозы), желудочно-кишечные кровотечения; частота не установлена – кровоизлияния в слизистые оболочки, удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения, патологические изменения крови (включая агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения и панцитопения), послеродовое кровотечение*.

Со стороны обмена веществ: часто – повышение уровня холестерина в сыворотке крови, снижение массы тела; нечасто – увеличение массы тела; очень редко – увеличение содержания пролактина; частота не установлена – изменение лабораторных проб функции печени, гепатит, гипонатриемия, синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона.

Со стороны мочеполовой системы: часто – нарушения эякуляции/оргазма (у мужчин), эректильная дисфункция (импотенция), аноргазмия, дизурические расстройства (в основном – затруднения в начале мочеиспускания), поллакиурия, нарушения менструаций, связанные с увеличенным кровотечением или увеличенным нерегулярным кровотечением (меноррагия, метроррагия); нечасто – нарушения оргазма (у женщин), задержка мочи; редко – недержание мочи.

Со стороны органов чувств: часто – нарушения аккомодации, мидриаз, нарушение зрения; нечасто – нарушение вкусовых ощущений, шум или звон в ушах; частота не установлена – закрытоугольная глаукома.

Со стороны кожных покровов: очень часто – потливость; нечасто – алоpecia, быстро проходящая сыпь; частота не установлена – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, зуд, крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: частота не установлена – рабдомиолиз.

При прекращении приема венлафаксина, 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, тревожность, агитация (повышенная нервная возбудимость и раздражительность), спутанность сознания, парестезии (спонтанно возникающее неприятное ощущение онемения, покалывания, жжения, ползания мурашек и т.п.), повышенное потоотделение, су-

хость во рту, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (большинство из этих реакций выражены незначительно и не требуют лечения).

*Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Передозировка

Симптомы передозировки

Нарушение сознания (от сонливости до комы), агитация, возможна рвота, диарея; тремор, снижение или (слабое) повышение артериального давления, головокружение, мидриаз, судорожные состояния, синусовая или желудочковая тахикардия или брадикардия; изменения на ЭКГ (удлинение интервала Q-T, блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS).

Постмаркетинговый опыт применения указывает, что наиболее часто передозировка венлафаксина происходила при одновременном приёме алкоголя и/или с другими психотропными препаратами. Имеются неоднократные сообщения о смертельных исходах.

Опубликованные литературные источники по ретроспективным исследованиям передозировок 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. Эпидемиологические исследования показали, что те пациенты, которых лечат венлафаксином, имеют бóльшую отягощенность в отношении риска совершения суицида по сравнению с теми пациентами, кого лечат СИОЗС (отличными от венлафаксина). Однако до сих пор осталось невыясненным, до какой степени такие высокие проценты смертельных исходов (из-за передозировки венлафаксина) обусловлены токсическими свойствами самого препарата или особыми характеристиками той группы пациентов, которых лечат венлафаксином. Согласно клиническому опыту, рекомендуется в рецептах на венлафаксин выписывать минимально возможное количество препарата, достаточного лишь до следующего визита больного, с целью снижения риска намеренной передозировки (см. также раздел «Особые указания»).

Лечение

Проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхания, кровообращения и ритма сердца). При передозировке рекомендуется немедленное промывание желудка, прием активированного угля для снижения всасывания препарата. Не ре-

комендуется вызывать рвоту при риске аспирации рвотных масс. Форсированный диурез, диализ, переливание крови неэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Венлафаксин, сам не обладая повышенной связью с белками плазмы крови, практически не повышает концентрацию одновременно принимаемых лекарственных средств, для которых характерна высокая связь с белками плазмы. Клинически значимого взаимодействия с антигипертензивными (многих фармакологических групп, в том числе бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и диуретиками) и противодиабетическими препаратами не обнаружено. Следует проявлять осторожность при одновременном назначении с другими препаратами, влияющими на центральную нервную систему (ЦНС), поскольку комбинации венлафаксина со всеми такими препаратами не изучены.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Противопоказано одновременное применение венлафаксина с ингибиторами МАО, а также в течение 14 дней после их отмены (вероятен риск развития тяжелых побочных эффектов вплоть до летального исхода). Терапию ингибиторами МАО можно назначать не менее чем через 7 дней после отмены препарата Венлафаксин. Прием препарата Венлафаксин должен быть прекращен по крайней мере за 7 дней до начала приема обратимых селективных ингибиторов МАО (моклобемид). Слабо обратимый и неселективный ингибитор МАО линезолид (противомикробное ЛС) и метиленовый синий (внутривенная лекарственная форма) также не рекомендуются для одновременного применения с венлафаксином.

Серотонинергические средства

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

Алкоголь

Во время лечения венлафаксином следует полностью исключить алкоголь. Алкоголь усиливает нарушения психомоторных функций, которые может вызывать венлафаксин.

Литий

Препараты лития не оказывают значительного влияния на фармакокинетику венлафаксина.

Диазепам

Не обнаружено влияния перорально назначенного диазепама на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ, и, наоборот, венлафаксин не изменял фармакокинетику диазепама и его метаболита десметилдиазепама. Кроме того, назначение обоих этих препаратов не ухудшает психомоторных и психометрических эффектов, вызванных диазепамом.

Циметидин

Одновременное назначение циметидина и венлафаксина проявилось в задержке метаболизма при «первом прохождении» венлафаксина. Клиренс венлафаксина при приеме внутрь снизился на 43%, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальная концентрация ($C_{\max}$) данного препарата увеличились на 60%. Однако, подобного воздействия не проявилось в отношении ОДВ. Поскольку общая активность венлафаксина и ОДВ, как ожидается, повысится при этом лишь в малой степени, то корректировки дозы для большинства обычных пациентов не потребуется. Однако пациентам с имеющейся (выявленной) гипертензией, пожилым пациентам и тем, у кого имеется нарушение функции печени или почек, возможна корректировка дозы венлафаксина.

Галоперидол

В исследовании, где венлафаксин назначался в стадии равновесной концентрации при дозе 150 мг/день, наблюдалось снижение общего клиренса перорального галоперидола на 42% после дозы 2 мг внутрь; при этом площадь под фармакокинетической кривой (AUC) возросла на 70%, а $C_{\max}$ возросла на 88%, при этом период полувыведения галоперидола ($T_{1/2}$) не изменился. Это следует учитывать для правильного выбора дозы галоперидола.

Имипрамин

Венлафаксин не ухудшает фармакокинетику имипрамина и 2-гидроксиимипрамина. Однако AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ десипрамина (активного метаболита имипрамина) возросли приблизительно на 35% при одновременном приеме венлафаксина. 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 не известно.

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 исследована. Метопролол не влияет на AUC венлафаксина и ОДВ.

Рисперидон

При одновременном применении с рисперидоном (несмотря на увеличение AUC рисперидона) фармакокинетика пары активных молекул (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) существенно не меняется при комбинации с венлафаксином.

Клозапин

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

Индинавир

При одновременном применении меняется фармакокинетика индинавира (AUC снижается на 28%, а $C_{\max}$ уменьшается на 36%). У венлафаксина изменения фармакокинетики не наблюдается. Клиническое значение этого факта неизвестно.

Кетоконазол

Исследование фармакокинетики при сочетании с кетоконазолом показало повышение плазменных концентраций венлафаксина и ОДВ у субъектов, у которых изначальный метаболизм с участием изофермента CYP2D6 является как хорошим (Х-Мет), так и плохим (П-Мет). В частности, $C_{\max}$ венлафаксина возросла на 26% у Х-Мет и на 48% у П-Мет. Значения $C_{\max}$ ОДВ возросли на 14% и 29% у субъектов Х-Мет и П-Мет, соответственно. AUC венлафаксина возросла на 21% у Х-Мет и на 70% у П-Мет. Значения AUC ОДВ увеличились на 23% и 33% у субъектов Х-Мет и П-Мет, соответственно.

Средства, влияющие на свертываемость крови и функцию тромбоцитов (НПВП, препараты ацетилсалициловой кислоты и прочие антикоагулянты)

Серотонин, выделяющийся тромбоцитами, играет важную роль в гемостазе (остановке кровотечения). Эпидемиологические исследования демонстрируют взаимосвязь между приёмом психотропных препаратов, которые вмешиваются в обратный захват серотонина, и частотой кровотечений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Эта взаимосвязь усиливается, если одновременно применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты с содержанием ацетилсалициловой кислоты или прочие антикоагулянты. Доказано повышается риск кровотечений при назначении СИОЗС и ИОЗСН (включая венлафаксин) одновременно с варфарином. Пациенты, которым назначен варфарин, должны находиться под тщательным контролем протромбинового времени

и/или частичного тромбопластинового времени, особенно когда начинается или заканчивается совместное применение с венлафаксином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами на уровне изученного метаболизма с изоферментами цитохрома P450

Основные пути метаболизма венлафаксина включают изоферменты CYP2D6 и CYP3A4: первый из них превращает венлафаксин в его активный метаболит ОДВ, а второй является менее важным в метаболизме венлафаксина по сравнению с CYP2D6 и образует продукт N-десметилвенлафаксин с маленькой фармакологической активностью. Доклинические исследования показали, а затем это было подтверждено клинически, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором CYP2D6. Поэтому даже при назначении с умеренно подавляющими активность этого фермента лекарственными средствами (см. выше пример с имипрамином), или в случае пациентов с генетически обусловленным снижением функции CYP2D6, коррекции дозы венлафаксина не требуется, так как суммарная концентрация активного вещества и активного метаболита (венлафаксина и ОДВ) при этом существенно не меняется. Это положительно характеризует венлафаксин при сравнении с другими антидепрессантами. Следует проявлять осторожность при одновременном назначении с такими ингибиторами CYP2D6, как хинидин, пароксетин, флуоксетин, галоперидол, перфеназин, левомепромазин, так как в этом случае венлафаксин может потенциально повышать плазменную концентрацию этих субстратов CYP2D6. В сочетании с лекарствами, угнетающими оба фермента (CYP2D6 и CYP3A4), требуется соблюдать особую осторожность. Такие лекарственные взаимодействия пока недостаточно исследованы, и в этом случае такое сочетание лекарств не рекомендуется.

К тому же венлафаксин не подавляет активность ферментов CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9, поэтому с такими лекарствами как алпрозолам, кофеин, карбамазепин, диазепам, толбутамид, терфенадин значимого взаимодействия не наблюдается.

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

Прочие взаимодействия с различными сопутствующими терапевтическими факторами и пищей

На фоне применения венлафаксина следует соблюдать особую осторожность при электросудорожной терапии, так как опыт применения венлафаксина в этих условиях отсутствует.

Значимого влияния разных 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-

рационны, являющиеся повышенным источником триптофана, потенциально способствует большей выработке в организме серотонина, что может усиливать нежелательные серотонинергические эффекты венлафаксина.

Нежелательное фармакодинамическое взаимодействие может иметь место при приеме Венлафаксина одновременно с лекарственным растением 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 этого теста. Различить венлафаксин от фенциклидина и амфетаминов может лишь подтверждающий тест 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

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 лечения 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 высокой степенью риска 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 или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении этих симптомов.

У небольшого количества пациентов, принимающих антидепрессанты, в том числе венлафаксин, во время начала лечения, изменения дозы или прекращения лечения может наблюдаться агрессия.

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не выявили толерантности к венлафаксину или зависимости от него. Несмотря на это, как и 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 в анамнезе такие симптомы.

Особые группы пациентов

Венлафаксин не разрешен к применению у детей.

У пациентов с наблюдавшейся ранее агрессией венлафаксин следует применять с осторожностью. У больных с аффективными расстройствами, биполярным расстройством при лечении антидепрессантами, в том числе венлафаксином, могут возникать гипоманиакальные и маниакальные состояния. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен назначаться с осторожностью больным с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

При терапии венлафаксином могут возникнуть судорожные расстройства. Как и все антидепрессанты, венлафаксин 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 венлафаксина было связано с развитием акатизии, которая характеризуется неприятным для пациента чувством внутреннего двигательного беспокойства и проявляющийся в неспособности больного 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 рас-

стройства. Следует отметить, что венлафаксин не рекомендован для использования при лечении биполярной депрессии.

Применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Клинический опыт применения венлафаксина у больных 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 при появлении сыпи, уртикарных элементов или других аллергических реакций.

У некоторых больных во время приёма 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 дозировки венлафаксина. В опыте постмаркетингового применения венлафаксина (при передозировке) были зарегистрированы летальные сердечные аритмии. Перед назначением венлафаксина 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 приёма венлафаксина, особенно в условиях дегидратации или снижения объёма циркулирующей крови (в том числе у пожилых пациентов и больных, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона.

Венлафаксин не исследован на пациентах, перенесших недавно инфаркт миокарда и страдающих декомпенсированной сердечной недостаточностью. Таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Прием СИОЗС или венлафаксина пациентами с сахарным диабетом может вызвать изменение уровня глюкозы в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или противодиабетических лекарственных средств.

Во время лечения рекомендуется воздерживаться от приема любых алкогольсодержащих напитков.

Безопасность и эффективность применения венлафаксина в сочетании с лекарственными средствами, снижающими вес тела (включая фентермин) установлены не были. Не реко-

мендуется одновременный прием венлафаксина и лекарственных средств, снижающих вес тела.

Женщины детородного возраста должны применять соответствующие методы контрацепции во время приёма венлафаксина.

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

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

Сухость во рту отмечается у 10% пациентов, получавших венлафаксин. Это может увеличить риск развития кариеса. Пациенты должны тщательно соблюдать гигиену полости рта. Применение венлафаксина может вызвать развитие акатизии, характеризующейся субъективными неприятными ощущениями или двигательным беспокойством и необходимостью часто двигаться, что часто сопровождается неспособностью сидеть или стоять на месте. В основном это происходит в течение первых нескольких недель лечения. Повышение дозы у пациентов, у которых развиваются указанные симптомы, может вызвать нежелательные последствия.

В плацебо-контролируемых клинических испытаниях у 5,3% пациентов было зарегистрировано клинически значимое увеличение содержания холестерина в сыворотке крови. Необходим контроль уровня холестерина при длительном лечении.

Синдром отмены

Во время прекращения лечения распространен синдром отмены, особенно если это резкое прекращение. Риск 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 людей они могут быть 2–3 месяца и более. Рекомендуется постепенно снижать дозу венлафаксина при прекращении приема препарата – в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания.

Серотониновый синдром

Прием венлафаксина, 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 се-

ротонинергические нейромедиаторные системы, таких как, ингибиторы МАО (см. раздел «Взаимодействия 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 вождение автомобиля и управление механизмами).

Форма выпуска

Таблетки 37,5 мг, 75 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес места производства:

Россия, 610044, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в.

Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии
потребителей

АО «АЛСИ Фарма»

Россия, 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д.
4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: (495) 787-70-55