

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ВЕНЛАФАКСИН
(VENLAFAXINE)

Состав:

действующее вещество: венлафаксин;

1 таблетка содержит венлафаксина гидрохлорида в пересчете на венлафаксин 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: однослойные таблетки круглой формы, светло-желтого цвета, верхняя и нижняя поверхности плоские, края поверхностей скошенные, с риской для деления с одной стороны. На разломе под лупой видно относительно однородную структуру.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, действующие на нервную систему.

Психоаналептики. Антидепрессанты. Венлафаксин.

Код АТХ N06A X16.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм антидепрессивного действия венлафаксина у человека связан с потенцированием нейромедиаторной активности в центральной нервной системе (ЦНС). Венлафаксин и его активный метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются мощными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит при однократном или многократном введении снижают β -адренергические реакции. Они одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттера и связывание рецепторов.

Венлафаксин фактически не имеет афинности к мускариновым, холинергическим, H_1 -гистаминергическим или α_1 -адренергическим рецепторам *in vitro*. Фармакологическое действие на эти рецепторы может быть связано с разными 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 сродства с опиатными или бензодиазепиновыми рецепторами.

Фармакокинетика.

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

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 часов соответственно. Прием еды не влияет на биодоступность венлафаксина и ОДВ.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

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

Особенные категории больных

Возраст и пол

Возраст и пол пациента существенно не влияют на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ.

Быстрые/ медленные метаболизаторы CYP2D6

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с поражением печени класса А по классификации Чайлда – Пью (слабое поражение печени) и класса В (умеренное поражение печени) период полувыведения венлафаксина и ОДВ удлиняется по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижался. Отмечалась высокая степень межсубъектной вариабельности. В отношении пациентов с тяжелым поражением печени данные ограничены.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения венлафаксина удлинился приблизительно на 180 %, а клиренс снижался приблизительно на 57 % в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев. Для ОДВ отмечалось удлинение периода полувыведения приблизительно на 142 % и снижение клиренса приблизительно на 56 %. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе, необходимо корректирование дозы.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение больших депрессивных эпизодов.

Профилактика рецидивов больших депрессивных эпизодов.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к венлафаксину или к какому-либо компоненту препарата;
- сопутствующая терапия с любыми ингибиторами MAO (обратимыми, необратимыми, селективными и неселективными);

- высокий риск тяжелой вентрикулярной аритмии у пациента (например, при значительной дисфункции левого желудочка сердца III – IV функционального класса по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца);
- тяжелая степень артериальной гипертензии (артериальное давление 180/115 мм рт. ст. и выше до начала терапии);
- закрытоугольная глаукома;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- нарушения мочеиспускания в связи с недостаточным оттоком мочи (например, заболевания предстательной железы).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Венлафаксин не следует применять в комбинации с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Применение венлафаксина может начаться не раньше чем через 14 суток после окончания терапии необратимыми неселективными ингибиторами МАО. После отмены венлафаксина следует подождать не менее 7 суток перед началом терапии необратимыми неселективными ингибиторами МАО.

Обратимые селективные ингибиторы МАО-А (моклобемид)

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

Обратимые неселективные ингибиторы МАО (линезолид)

Одновременное применение антибиотика линезолид (слабый обратимый неселективный ингибитор МАО) с венлафаксином противопоказан.

Сообщалось о тяжелых побочных реакциях у пациентов, которые 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, тошноту, рвоту, гиперемию, головокружение и гипертермию с признаками, подобными злокачественному нейролептическому синдрому (ЗНС), судороги и летальный исход.

Серотониновый синдром

При лечении венлафаксином может развиваться серотониновый синдром, в частности при одновременном применении с лекарственными средствами, влияющими на серотонинергическую нейромедиаторную систему (включая триптан, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), литий, сибутрамин, трамадол, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)), с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм серотонина (включая ингибиторы МАО), или с предшественниками серотонина (например добавками триптофана). Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического статуса, вегетативную лабильность, нейромышечные нарушения и/или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

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

Средства, влияющие на ЦНС

Риск применения венлафаксина в комбинации 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 алкоголя не усиливается после применения венлафаксина, однако пациенты должны воздерживаться от употребления алкогольных напитков во время применения препарата.

Влияние других лекарственных средств на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Исследование влияния фармакокинетики кетоконазола у быстрых (БМ) и медленных метаболизаторов (ММ) CYP2D6 продемонстрировало увеличение AUC венлафаксина (70 % и 21 % у БМ и ММ CYP2D соответственно) и ОДВ (33 % и 23 % у БМ и ММ CYP2D6 соответственно) после применения кетоконазола. При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, итраконазола, вориконазола, посаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина могут повышаться уровни венлафаксина и ОДВ. Поэтому следует быть осторожным при совместном применении ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные средства

Литий

При совместном применении венлафаксина и лития может развиваться серотониновый синдром.

Диазепам

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита десметилдиазепама. Диазепам не влияет на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ. Неизвестно, существует ли фармакокинетическое и/или фармакодинамическое 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 применении 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 % снижения почечного клиренса, 88 % повышения максимальной концентрации в плазме и 70 % увеличения AUC галоперидола без изменения его периода полувыведения. Этот факт следует брать во внимание при совместном применении галоперидола и венлафаксина.

Рисперидон

Венлафаксин увеличивает AUC рисперидона на 50 %, но существенно не меняет фармакокинетику активных компонентов (рисперидона и 9-гидроксирисперидона). 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 приблизительно на 30 – 40 %, не изменяя при этом плазменную концентрацию его активного метаболита α -гидрокси-метопролола. Клиническая значимость этого явления у пациентов с артериальной гипертензией неизвестна. Метопролол не изменяет фармакокинетику венлафаксина и его активного метаболита ОДВ. Следует быть осторожным при совместном применении венлафаксина и метопролола.

Индинавир

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

Варфарин

Венлафаксин может потенцировать 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 нарушенной функцией печени лекарственное взаимодействие может быть выраженным.

Препараты, которые ингибируют 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 лекарственного взаимодействия между венлафаксином и препаратами-ингибиторами CYP2D6. Лекарственные взаимодействия, которые приводят к снижению превращения венлафаксина в ОДВ, потенциально повышают сывороточную концентрацию венлафаксина и снижают концентрацию его активного метаболита. Профиль фармакокинетики венлафаксина у пациентов, которые получали один ингибитор CYP2D6 в одно и то же время, не может существенно отличаться от профиля фармакокинетики у пациентов с малой метаболической способностью CYP2D6; по этой причине корректировать дозу не надо.

Препараты, которые метаболизируются под действием изоферментов цитохрома P450

Венлафаксин не ингибирует *in vitro* толбутамид (субстрат CYP1A2), CYP2C19, CYP3A4, метаболизм кофеина.

Антигипертензивные и противодиабетические средства

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

Оценка потенциальной пользы комбинированной терапии венлафаксином и другими антидепрессантами не проводилась. Польза комбинации электросудорожной терапии с лечением венлафаксином не оценивалась.

После завершения лечения венлафаксином повышение уровня клозапина имело временную связь с проявлением нежелательных эффектов, включая судорожные приступы.

Венлафаксин соединяется с белками плазмы на 27 %, тогда как ОДВ – на 30 %. Таким образом, лекарственные взаимодействия, обусловленные соединением с белками венлафаксина и его основного метаболита, могут не проявляться. Венлафаксин не ингибирует толбутамид – субстрат CYP1A2 *in vitro*, не ингибирует метаболизм кофеина; не ингибирует CYP2C19 *in vitro*, не ингибирует 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 изоферментов.

Особенности применения.

Риск суицида/ суицидальных мыслей или ухудшения клинического состояния

Данные исследований показали, что у пациентов младше 25 лет существует повышен риск развития суицидального поведения. Депрессия характеризуется повышенным риском суицидальных мыслей, причинения себе вреда и попыток самоубийства (суицидальных действий). Этот риск существует до достижения существенной ремиссии. Поскольку возможно отсутствие улучшения состояния в первые несколько недель или в течение длительного времени после начала лечения, пациенты требуют пристального наблюдения до улучшения их состояния. Общий опыт лечения антидепрессантами показывает, что риск суицида повышается на ранних этапах выздоровления.

Другие психические расстройства, при которых назначают венлафаксин, также характеризуются повышенным риском суицидальных действий. Кроме того, эти расстройства могут сопровождаться большим депрессивным расстройством, поэтому при лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует принимать такие 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 медицинским присмотром во время лечения.

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

Пациентов (а также лиц, которые ухаживают за пациентами) следует предупредить о необходимости немедленно обращаться к врачу в случае ухудшения клинического состояния, появления суицидальных действий или мыслей и необычных изменениями поведения.

Мания/ гипомания

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

В клинических исследованиях не доказано, что у пациентов, которые применяют венлафаксин, развивается медикаментозная зависимость, стойкость к терапии или возникает необходимость в повышении дозы.

При отмене венлафаксина возможно развитие головокружения, сенсорных нарушений (включая парестезии), нарушения сна (в том числе бессонницы и глубокого сна), возбуждения или беспокойства, тошноты и/или рвоты, тремора и головной боли, диареи, ощущения сердцебиения, усиленного потоотделения, эмоциональной нестабильности.

Агрессия

У пациентов, получающих антидепрессанты, включая венлафаксин, может развиваться агрессия. Об этом сообщалось 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, потребностью частого передвижения, 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

При лечении венлафаксином, особенно совместно с другими средствами, такими как ингибиторы МАО, которые могут действовать на серотонинергическую нейромедиаторную систему, может развиваться потенциально опасный для жизни серотониновый синдром.

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния (например тревожное возбуждение, галлюцинации, кома), расстройства вегетативной нервной системы (например тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные нарушения (например гиперрефлексия, нарушения координации) и/или желудочно-кишечные расстройства (например тошнота, рвота, диарея). Лечение венлафаксином не следует начинать, по крайней мере, в течение 14 дней после прекращения приема ингибиторов МАО. После прекращения приема венлафаксина терапию ингибиторами МАО следует начинать не ранее чем через 7 дней.

Злокачественный нейролептический синдром

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

Закртыугольная глаукома

Имеются сообщения о возникновении мидриаза в связи с приемом венлафаксина. Поэтому рекомендуется, чтобы за 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. Необходимо тщательно наблюдать за параметрами артериального давления у всех пациентов и до начала лечения венлафаксином нормализовать артериальное давление, которое рекомендуется измерять периодически – в начале лечения и после повышения дозы. Рекомендуется быть осторожным в отношении пациентов, у которых основное заболевание могло быть вызвано повышением артериального давления, например у пациентов с нарушениям сердечной функции. Возможно развитие постуральной гипертензии, поэтому пациентов, особенно пожилого возраста, необходимо предупреждать о возможном головокружении, нарушении моторной координации.

Частота сердечных сокращений

Может возрастать частота сердечных сокращений, особенно при применении высоких доз. Пациентам, общее состояние которых может зависеть от частоты сердечных сокращений, следует быть осторожным.

Заболевания сердца и риск аритмии

Применение венлафаксина не исследовалось у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих на декомпенсированную сердечную недостаточность. Поэтому таким пациентам венлафаксин следует применять с осторожностью.

Перед назначением венлафаксина пациентам с высоким риском тяжелой сердечной аритмии необходимо взвесить соотношение риск/польза.

С осторожностью следует применять пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в связи с риском развития желудочковой аритмии. На ЭКГ могут быть изменения интервалов PR, QTc.

Судороги

Во время терапии венлафаксином возможны судороги. Венлафаксин следует применять с осторожностью пациентам с судорогами в анамнезе. За такими пациентами следует установить тщательное наблюдение. При развитии судорог лечение препаратом следует прекратить.

Гипонатриемия

При применении венлафаксина может развиваться гипонатриемия и/или синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона. Это чаще всего наблюдалось у пациентов при дегидратации или снижении объема крови. Пациенты пожилого возраста, больные, которые принимают диуретики, и, наоборот, которые находятся в состоянии дегидратации, имеют повышенный риск развития гипонатриемии. Это необходимо учитывать, когда у пациента возникают сонливость, спутанность сознания, судороги.

Аномальные кровотечения

Лекарственные препараты, которые угнетают захват серотонина, могут приводить к снижению функции тромбоцитов. Риск кожных кровотечений и кровотечений из слизистой оболочки, включая желудочно-кишечные кровотечения, повышен у пациентов, которые принимают венлафаксин. Венлафаксин следует с осторожностью применять пациентам, склонным к кровотечению, включая пациентов, которые принимают антикоагулянты или ингибиторы функции тромбоцитов.

Холестерин сыворотки крови

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 комбинации с лекарственными средствами для снижения массы тела, включая фентермин, не установлены. Не рекомендуется сопутствующее применение венлафаксина и средств, снижающих массу тела. Венлафаксин не рекомендуется для снижения массы тела ни в виде монотерапии, ни в комбинации с другими средствами.

Прекращение лечения

При прекращении лечения обычно возникают симптомы отмены, особенно при резком прекращении лечения.

Риск развития симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе длительности лечения и дозы, а также скорости снижения дозы. Головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии), нарушение сна (в том числе бессонница и глубокий сон), возбуждение или беспокойство, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль являются наиболее распространенными реакциями отмены, о которых сообщалось. 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, которые случайно пропустили прием дозы препарата. Обычно эти симптомы исчезают без лечения в течение 2 недель, хотя у отдельных больных они могут присутствовать дольше (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.

Сухость во рту

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

Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести и с циррозом печени необходимо снизить дозу венлафаксина.

Лактоза

Таблетки Венлафаксина 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 крахмалгликолят (тип А). Следует быть осторожным при применении пациентам, которые придерживаются натрийконтролируемой диеты.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Исследования относительно применения венлафаксина с участием беременных женщин не проводились. Исследования влияния на репродуктивную активность у животных являются недостаточными. Потенциальный риск для человека неизвестен. Венлафаксин увеличивает риск персистирующей гипертензии легких новорожденных. В случае применения венлафаксина матерью до родов у новорожденного возможен синдром отмены препарата. Применение венлафаксина беременным женщинам противопоказано.

Кормление грудью

Венлафаксин и его метаболит ОДВ выделяются в грудное молоко в значительном количестве, что может вызвать тяжелые побочные реакции у ребенка; поэтому применение венлафаксина при кормлении грудью противопоказано. В случае необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

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

Способ применения и дозы.

Препарат применяют перорально. Рекомендуется принимать во время еды, желательно в одно и то же время.

Большие депрессивные эпизоды

Рекомендованная начальная доза венлафаксина составляет 75 мг/сутки; ее применяют за 2 или 3 приема. Пациентам, для которых начальная доза 75 мг/сутки не является эффективной, можно повысить ее до максимальной дозы – 375 мг/сутки. Повышение дозы следует осуществлять с интервалом 2 недели и более. В тяжелых случаях дозу можно повышать с более короткими интервалами, но не менее чем 4 дня.

Из-за риска развития дозозависимых побочных реакций повышение дозы следует осуществлять только после оценки клинической картины. Необходимо применять самую низкую эффективную дозу.

Лечение пациентов требует достаточно длительного времени, обычно несколько месяцев и больше. Эффективность лечения следует регулярно переоценивать в зависимости от конкретного случая. Длительное лечение может также быть целесообразным и для профилактики рецидивов больших депрессивных эпизодов (БДЭ). В большинстве случаев рекомендованная доза, которую применяют для профилактики рецидивов больших

депрессивных эпизодов, равна дозе, которую применяют для лечения обычного эпизода депрессии.

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

Применение пожилым пациентам

Возраст пациента не требует изменения дозы. Однако при лечении пожилых пациентов следует быть осторожным (например в связи с возможным нарушением функции почек, вероятностью изменения чувствительности и афинности нейромедиаторов, которое происходит с возрастом). Необходимо применять самую низкую эффективную дозу, а при повышении дозы пациенты должны пребывать под пристальным медицинским наблюдением.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью

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

Данные относительно применения венлафаксина пациентам 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 корректирование дозы не нужно, в любом случае следует быть осторожными. Пациентам, которые пребывают на гемодиализе, и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) рекомендуется уменьшить дозу на 50 %. Учитывая межсубъектную вариабельность клиренса у таких пациентов, желательно к подбору дозы подходить индивидуально.

Синдром отмены после прекращения приема венлафаксина

Следует избегать резкого прекращения лечения венлафаксином. После прекращения лечения рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1 – 2 недель, чтобы уменьшить риск развития синдрома отмены. Если после снижения дозы или приостановления лечения возникают симптомы непереносимости, следует рассмотреть возможность возвращения к ранее назначенной дозе. В дальнейшем врач может продолжать снижать дозу, но медленнее.

Дети.

Эффективность и безопасность венлафаксина для детей не установлены, поэтому препарат не применяют этой возрастной категории пациентов.

Передозировка.

Симптомы. Тахикардия, изменение уровня сознания (варьирующее от сонливости до комы), мидриаз, судороги, рвота, изменения на электрокардиограмме (удлинение интервала QT, блокада нервных волокон, удлинение QRS), желудочковые тахикардия и брадикардия, артериальная гипотензия, вертиго. Возможен летальный исход.

Лечение. Рекомендуется общая поддерживающая и симптоматическая терапия; мониторинг сердечного ритма и жизненных показателей. Если существует риск аспирации, индукция рвоты не рекомендуется. Если лекарство принято недавно и больной находится в сознании, проводят промывание желудка. Применение активированного угля может также уменьшить всасывание действующего вещества. Эффективность таких мер, как форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови, маловероятна. Специфический антидот венлафаксина неизвестен.

Побочные реакции.

Со стороны крови и лимфатической системы: эххимоз, желудочно-кишечное кровотечение; кровотечение из слизистых оболочек, удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения, дискразия (включая агранулоцитоз, апластическую анемию, нейтропению, панцитопению).

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Со стороны эндокринной системы: повышение уровня пролактина в крови.

Со стороны обмена веществ и питания: повышение уровня сывороточного холестерина, уменьшение массы тела, увеличение массы тела, гипонатриемия, синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона.

Со стороны психики: необычные сновидения, снижение либидо, бессонница, нервное возбуждение, седативный эффект, путаность сознания, деперсонализация, апатия, галлюцинации, тревожное возбуждение, маниакальные реакции, делирий, суицидальные мысли и суицидальное поведение (о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения сообщалось во время терапии венлафаксином или сразу же после прекращения терапии), фобии, нарушение речи (в т. ч. дизартрия), мания, гипомания, ощущение сердцебиения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, гипертонус мышц, тремор, парестезии, ступор, зевота, миоклонус, нарушения равновесия и координации (атаксия), акатизия, судороги, нейролептический злокачественный синдром (НЗС), серотонинергический синдром, экстрапирамидные реакции (включая дистонию и дискинезию), поздняя дискинезия.

Со стороны органов зрения: нарушение аккомодации, мидриаз, нарушение зрения, закрытоугольная глаукома.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ускоренное сердцебиение, тахикардия, удлинение интервала QT, мерцание желудочков, желудочковая тахикардия (включая *torsades de pointes*), артериальная гипертензия, вазодилатация (преимущественно ощущение жара/ приливы крови), ортостатическая гипотензия, синкопе, артериальная гипотензия, аритмия, кровотечение.

Со стороны дыхательной системы: зевота, легочная эозинофилия, диспноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, сухость во рту, снижение аппетита, анорексия, запор, рвота, нарушение вкуса, бруксизм, диарея, панкреатит, диспепсия, боль в животе.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, отклонение от нормы показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: потоотделение (включая ночное потение), сыпь, алопеция, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, зуд, крапивница, реакции светочувствительности, папулезная сыпь, ангионевротический отек.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз, артралгия, миалгия, мышечные спазмы.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушения мочеиспускания (преимущественно затруднение), поллакиурия, задержка мочи.

Со стороны половых органов и молочных желез: патологическая эякуляция/оргазм у мужчин, отсутствие оргазма, расстройства эрекции (импотенция), нарушения менструального цикла, связанные с увеличением нерегулярных кровотечений (например, меноррагия, метроррагия), патологический оргазм у женщин, галакторея, снижение сексуального желания.

Общие нарушения: астения (повышенная утомляемость), лихорадка, повышение температуры.

Синдром отмены. Прекращение лечения венлафаксином (особенно внезапное) обычно приводит к синдрому отмены. Чаще всего при резком прекращении лечения венлафаксином наблюдались такие побочные реакции, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии), нарушения сна (включая бессонницу и глубокий сон), тревожное возбуждение или страх, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль и гриппоподобный синдром, диарея, ощущение сердцебиения, усиленное потоотделение, эмоциональная нестабильность. Риск развития симптомов отмены зависит от нескольких факторов, в том числе от продолжительности лечения и дозы, а также от скорости снижения дозы. Симптомы обычно возникают в первые несколько дней после прекращения лечения, но зарегистрировано несколько случаев появления таких симптомов у пациентов, которые случайно пропустили прием дозы препарата. Обычно эти реакции слабые или умеренные и проходят сами по себе в течение 2 недель, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными (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.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

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

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 20300, Черкасская обл., г. Умань, ул. Мануильского, 8.

Дата последнего пересмотра.