

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ВЕНЛАКСОР® (VENLAXOR)

Склад:

Діюча речовина: *venlafaxine*,

таблетка містить 37,5 мг або 75 мг венлафаксину (у вигляді гідрохлориду);

Допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, лактоза безводна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-рожеві плоскоциліндричні таблетки з темно-рожевими вкрапленнями, з наскакою та рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Код АТХ N06A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм антидепресивної дії венлафаксину у людини пов'язаний з потенціюванням нейромедіаторної активності у центральній нервовій системі (ЦНС). Венлафаксин і його активний метаболіт орто-дезметилвенлафаксин (ОДВ) є потужними селективними інгібіторами оборотного захоплення серотоніну і норадреналіну та слабкими інгібіторами зворотного захоплення дофаміну. Венлафаксин і його активний метаболіт при одноразовому або багаторазовому введенні знижують бета-адренергічні реакції. Вони однаково ефективно впливають на оборотне захоплення нейротрансмітера та зв'язування з рецепторами.

Венлафаксин фактично не має афінності до мускаринових, холінергічних, H₁-гістамінергічних або альфа₁-адренергічних рецепторів *in vitro*. Фармакологічна дія на ці рецептори може бути пов'язана з різними побічними реакціями, які спостерігалися також при застосуванні інших антидепресантів, а саме: з антихолінергічними, седативними та серцево-судинними побічними реакціями.

Венлафаксин не пригнічує активність моноаміноксидази (МАО).

Дослідження *in vitro* показали, що венлафаксин не має спорідненості з опіатними або бензодіазепіновими рецепторами.

Фармакокінетика.

Венлафаксин екстенсивно метаболізується при першому проходженні через печінку з утворенням активного метаболіту ОДВ. Період напіввиведення венлафаксину становить 5±2 години, а ОДВ – 11±2 години. При багаторазовому застосуванні рівноважні концентрації венлафаксину та ОДВ досягаються протягом 3 діб. Венлафаксин та ОДВ мають лінійну кінетику в діапазоні доз 75-450 мг/добу.

Абсорбція

Після прийому разової дози венлафаксину швидкого вивільнення абсорбується майже 92 % венлафаксину. Біодоступність становить 40-45 % внаслідок пресистемного метаболізму. Після застосування венлафаксину швидкого вивільнення максимальна концентрація венлафаксину та ОДВ в плазмі крові досягається протягом 2 і 3 годин відповідно. Прийом їжі не впливає на біодоступність венлафаксину та ОДВ.

Розподіл

Зв'язування венлафаксину та ОДВ з протеїнами плазми становить 27 % і 30 %, відповідно. Об'єм розподілу венлафаксину при рівноважній концентрації становить 4,4±1,6 л/кг після внутрішньовенного введення.

Метаболізм

Венлафаксин піддається посиленому метаболізму в печінці. Дослідження *in vitro* і *in vivo* показали, що венлафаксин метаболізується в його активний метаболіт ОДВ за допомогою системи CYP2D6. Ці дослідження показали також, що венлафаксин за допомогою CYP3A4 метаболізується в менш активний метаболіт N-дезметилвенлафаксин і що венлафаксин є слабким інгібітором CYP2D6. Венлафаксин не пригнічує CYP1A2, CYP2C9 або CYP3A4.

Виведення

венлафаксин та його метаболіти виводяться головним чином нирками. Майже 87 % дози венлафаксину виявляється в сечі протягом 48 годин або у вигляді незміненого венлафаксину (5 %), некон'югованого ОДВ (29 %), кон'югованого ОДВ (26 %) або у вигляді інших неактивних метаболітів (27 %). Середній кліренс венлафаксину та ОДВ у стаціонарному стані становить $1,3 \pm 0,6$ л/год/кг та $0,4 \pm 0,2$ л/год/кг відповідно.

Особливі категорії хворих

Вік і стать

Вік і стать пацієнта істотно не впливають на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ.

Швидкі/повільні метаболізатори CYP2D6

Плазмові концентрації венлафаксину у повільних метаболізаторів CYP2D6 вищі, ніж у швидких метаболізаторів.

Оскільки загальна експозиція (AUC) венлафаксину і ОДВ була подібною в обох групах, немає потреби в різних режимах дозування для цих двох груп.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів з ураженням печінки класу А за класифікацією Чайлда-П'ю (слабке ураження печінки) і класу В (помірне ураження печінки) період напіввиведення венлафаксину та ОДВ подовжувався порівняно з таким у здорових добровольців. Загальний кліренс венлафаксину та ОДВ знижувався. Відзначався високий ступінь міжсуб'єктної варіабельності. Стосовно пацієнтів з тяжким ураженням печінки дані обмежені.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів, які знаходяться на діалізі, період напіввиведення венлафаксину подовжувався приблизно на 180 %, а кліренс знижувався приблизно на 57 % порівняно з таким у здорових добровольців. Для ОДВ відзначалося подовження періоду напіввиведення приблизно на 142 % і зниження кліренсу на 56 %. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, необхідне коригування дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великих депресивних епізодів.

Профілактика рецидивів великих депресивних епізодів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до венлафаксину або до будь-якого з компонентів препарату;

супутня терапія з будь-якими інгібіторами МАО (зоборотними, необоротними, селективними та неселективними);

пацієнтам з високим ризиком тяжкої вентрикулярної аритмії (наприклад, зі значною дисфункцією лівого шлуночка серця, III-IV функціонального класу по NYHA);

тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск 180/115 мм рт.ст. та вище до початку терапії);

закритокутова глаукома;

тяжка печінкова та/або ниркова недостатність;

порушення сечовипускання у зв'язку з недостатнім відтоком сечі (наприклад, захворювання передміхурової залози).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори МАО

Необоротні неселективні інгібітори МАО

Однчасне застосування венлафаксину з необоротними неселективними інгібіторами МАО протипоказано.

Застосування венлафаксину можна розпочинати не раніше, ніж через 14 діб після завершення терапії з необоротними неселективними інгібіторами МАО. Після відміни венлафаксину слід почекати не менше 7 діб перед початком терапії необоротними неселективними інгібіторами МАО.

Оборотні селективні інгібітори МАО-А (мокlobемід)

Через ризик розвитку серотонінового синдрому комбінація венлафаксину з оборотними селективними інгібіторами МАО, такими як мокlobемід, протипоказана. Застосування венлафаксину можна розпочинати не раніше, ніж через 14 діб після завершення терапії оборотними інгібіторами МАО. Після відміни венлафаксину слід почекати не менше 7 діб перед початком терапії оборотними інгібіторами МАО.

Оборотні неселективні інгібітори МАО (лінезолід)

Однчасне застосування антибіотика лінезоліду (слабкий оборотний неселективний інгібітор МАО) з венлафаксином протипоказано.

Відомлялося про тяжкі побічні реакції у пацієнтів, які нещодавно припинили лікування інгібіторами MAO і розпочали терапію венлафаксином або припинили лікування венлафаксином незадовго до початку прийому інгібіторів MAO. Ці реакції включали тремор, міоклонус, посилене потовиділення, нудоту, блювання, гіперемію, апаморочення і гіпертермію з ознаками, подібними до зловиясного нейралептичного синдрому (ЗНС), судом і етальний наслідок.

Серотоніновий синдром

При лікуванні венлафаксином може розвинути ся серотоніновий синдром, зокрема, при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які впливають на серотонінергічну нейромедіаторну систему (включаючи триптани, селективні інгібітори оборотного захоплення серотоніну (СІОЗС), селективні інгібітори необоротного захоплення серотоніну (СІНЗС), літій, сибутрамін, трамадол, препарати звіробію продірявленого (*Hypericum perforatum*)), з лікарськими засобами, які порушують метаболізм серотоніну (включаючи інгібітори MAO), або з попередниками серотоніну (наприклад, з триптофаном). Симптоми серотонінового синдрому включають зміни психічного статусу, вегетативну лабільність, нейром'язові порушення та/або симптоми з боку шлунково-кишкового тракту.

Якщо одночасне застосування венлафаксину і СІОЗС, СІНЗС або агоніста серотонінових рецепторів (триптофана) клінічно зумовлене, рекомендується пильне спостереження за пацієнтами, особливо на початку лікування і при збільшенні дози. Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (такими як триптофан) не рекомендується.

Засоби, що впливають на ЦНС

Ризик застосування венлафаксину у комбінації з іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, не був систематично досліджений. Тому слід бути обережними, застосовуючи венлафаксин у комбінації з іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС.

Етанол

Зниження розумової та рухової активності під впливом етанолу не посилюється після застосування венлафаксину, однак пацієнти повинні утримуватися від вживання алкогольних напоїв під час застосування препарату.

Вплив інших лікарських засобів на венлафаксин

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4)

Дослідження впливу фармакокінетики кетоконазолу на швидкі (ШМ) і повільні метаболізатори (ПМ) CYP2D6 продемонструвало збільшення AUC венлафаксину (70 % і 21 % в ПМ і ШМ CYP2D відповідно) і ОДВ (33 % і 23 % в ПМ і ШМ CYP2D6 відповідно) після застосування кетоконазолу. При одночасному застосуванні інгібіторів CYP3A4 (наприклад, атазанавіру, кларитроміцину, індинавіру, ітраконазолу, вориконазолу, посаконазолу, кетоконазолу, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину) і венлафаксину можуть підвищуватися рівні венлафаксину і ОДВ. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні інгібітору CYP3A4 і венлафаксину.

Вплив венлафаксину на інші лікарські засоби

Літій

При одночасному застосуванні венлафаксину і літію може розвинути ся серотоніновий синдром. *Діазепам* Венлафаксин не впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку діазепаму та його активного метаболіту дезметилдіазепаму. Діазепам не впливає на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ. Невідомо, чи існує фармакокінетична та/або фармакодинамічна взаємодія з іншими бензодіазепінами.

Іміпрамін

Іміпрамін не впливає на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ. Венлафаксин не впливає на фармакокінетику іміпраміну та 2-ОН-іміпраміну. Спостерігалось дозозалежне збільшення AUC 2-ОН-дезіміпраміну в 2,5-4,5 рази при призначенні венлафаксину в дозі 75-150 мг на добу. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. Слід утримуватися обережності при одночасному застосуванні венлафаксину та іміпраміну.

Галоперидол

У ході дослідження фармакокінетики галоперидолу спостерігалось 42 % зниження ниркового кліренсу, 88 % підвищення максимальної концентрації в плазмі і 70 % збільшення AUC галоперидолу без зміни його періоду напіввиведення. Цей факт слід враховувати при одночасному застосуванні галоперидолу і венлафаксину.

Рисперидон

Венлафаксин збільшує AUC рисперидону на 50 %, але істотно не змінює фармакокінетику активних компонентів рисперидону та 9-гідроксирисперидону). Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Метопролол

Одночасне застосування венлафаксину і метопрололу здоровим добровольцям в ході дослідження фармакокінетики обох препаратів призводило до підвищення плазмової концентрації метопрололу приблизно на 30-40 %, не змінюючи при цьому плазмову концентрацію його активного метаболіту альфа-гідроксиметопрололу. Клінічна

значущість цього явища у пацієнтів з артеріальною гіпертензією невідома. Метопролол не змінює фармакокінетику венлафаксину та його активного метаболіту ОДВ. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні венлафаксину та метопрололу.

Індінавір

При одночасному застосуванні венлафаксину з індинавіром AUC індинавіру зменшується на 28 % і C_{max} – на 36 %. Фармакокінетичні параметри венлафаксину і його метаболіту ОДВ не змінюються. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Варфарин

Венлафаксин може потенціювати антикоагулянтний ефект варфарину.

Циметидин

У стані рівноваги циметидин інгібував метаболізм венлафаксину «першого проходження», але істотно не впливав на утворення та виведення ОДВ. Однак у пацієнтів літнього віку і пацієнтів з порушеною функцією печінки лікарська взаємодія може бути вираженою.

Препарати, які інгібують CYP2D6

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що венлафаксин метаболізується в активний метаболіт ОДВ під впливом CYP2D6. Цей ізофермент, який відповідає за генетичний поліморфізм, є головним для метаболізму багатьох антидепресантів. Таким чином, існує можливість лікарської взаємодії між венлафаксином і препаратами-інгібіторами CYP2D6. Лікарські взаємодії, які призводять до зниження перетворення венлафаксину в ОДВ, потенційно підвищують сироваткову концентрацію венлафаксину і знижують концентрацію його активного метаболіту. Профіль фармакокінетики венлафаксину у пацієнтів, які отримували один інгібітор CYP2D6 в один і той же час, не може істотно відрізнитися від профілю фармакокінетики у пацієнтів з малою метаболічною здатністю CYP2D6; з цієї причини коригувати дозу не потрібно.

Препарати, що метаболізуються під дією ізоферментів цитохрому P450

Венлафаксин не інгібує *in vitro* толбутамід (субстрат CYP1A2), CYP2C19, CYP3A4, метаболізм кофеїну.

Антигіпертензивні та протидіабетичні засоби

Не виявлено клінічно значущих взаємодій венлафаксину з антигіпертензивними і протидіабетичними препаратами.

Оцінка потенційної користі комбінованої терапії венлафаксином та іншими антидепресантами не проводилася.

Користь комбінації електросудорожної терапії з лікуванням венлафаксином не оцінювалася.

Після завершення лікування венлафаксином підвищення рівня клозапіну мало тимчасовий зв'язок з проявом небажаних ефектів, включаючи судомні напади.

Венлафаксин сполучається з білками плазми на 27 %, тоді як ОДВ – на 30 %. Таким чином, можливі лікарські взаємодії, зумовлені сполученням з білками венлафаксину і його основного метаболіту, можуть не очікуватися.

Венлафаксин не інгібує толбутамід – субстрат CYP1A2 *in vitro*, не інгібує метаболізм кофеїну; не інгібує CYP2C19 *in vitro*, не інгібує CYP3A4 *in vitro*, венлафаксин є слабким інгібітором CYP2D6; у зв'язку з тим, що елімінація венлафаксину відбувається за допомогою CYP2D6 та CYP3A4, небажано застосовувати одночасно ці сильні інгібітори ізоenzимів.

Особливості застосування.

Ризик суїциду/суїцидальні думки або погіршення клінічного стану.

Клінічні дослідження показали, що у пацієнтів віком до 25 років підвищений ризик розвитку суїцидальної поведінки. Депресія характеризується підвищеним ризиком суїцидальних думок, запобіганням шкоди собі і спробами самогубства (суїцидальні дії). Цей ризик існує до досягнення істотної ремісії. Оскільки можлива відсутність поліпшення стану в перші декілька тижнів або протягом тривалого часу після початку лікування, пацієнти потребують пильного нагляду аж до покращання їх стану. Загальний досвід лікування антидепресантами показує, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх етапах одужання.

Інші психічні розлади, при яких призначають венлафаксин, можуть також характеризуватися підвищеним ризиком суїцидальних дій. Крім того, ці розлади можуть супроводжуватися великим депресивним розладом, тому при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід дотримуватись таких же заходів безпеки, як і при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом.

Пацієнти, в анамнезі яких зазначені суїцидальні дії, а також пацієнти з вираженим ступенем суїцидального нахилу ще до початку лікування мають більш високий ризик виникнення думок про самогубство або спроб самогубства і повинні перебувати під пильним наглядом під час лікування.

Під час лікування венлафаксином, і особливо на ранній стадії лікування, а також після зміни дози необхідне пильне спостереження за пацієнтами і особливо за пацієнтами групи ризику.

Пацієнтів (а також осіб, які доглядають за пацієнтами) потрібно попередити про необхідність контролю за погіршенням клінічного стану, появою суїцидальних дій або думок та незвичними змінами поведінки, а також про те, що при появі подібних симптомів слід негайно звертатися до лікаря.

Манія/гіпоманія

У пацієнтів з розладами настрою, які отримують антидепресанти, включаючи венлафаксин, може розвинутися манія або гіпоманія. Як і інші антидепресанти, венлафаксин слід призначати з обережністю пацієнтам з біполярними розладами в сімейному анамнезі.

У клінічних дослідженнях не доведено, що у пацієнтів, які застосовують венлафаксин, розвивалася медикаментозна залежність, стійкість до терапії або виникала необхідність у підвищенні дози.

При відміні венлафаксину можливий розвиток запаморочення, сенсорних порушень (включаючи парестезії), порушення сну (у тому числі безсоння і глибокого сну), збудження або занепокоєння, нудоти та/або блювання, вертежору і головного болю, діареї, відчуття серцебиття, посиленого потовиділення, емоційної нестабільності.

Агресія

У пацієнтів, які отримують антидепресанти, включаючи венлафаксин, може розвинутися агресія. Про це повідомлялося на початку лікування, після зміни дози і при припиненні лікування. Як і інші антидепресанти, венлафаксин слід призначати з обережністю пацієнтам з агресією в анамнезі.

Акатизія/психомоторне занепокоєння

Застосування венлафаксину супроводжується розвитком акатизії, яка суб'єктивно характеризується неприємним або збудливим занепокоєнням і потребою частого пересування, яке супроводжується нездатністю спокійно сидіти або стояти. Найчастіше це виникає в перші декілька тижнів лікування. Для пацієнтів, у яких розвиваються такі симптоми, підвищення дози може виявитися згубним.

Серотоніновий синдром

При лікуванні венлафаксином, особливо у поєднанні з іншими засобами, такими як інгібітори MAO, які можуть діяти на серотонінергічну нейромедіаторну систему, може розвинутися потенційно небезпечний для життя серотоніновий синдром. Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану (наприклад, збудження, галюцинації, кому), розлади вегетативної нервової системи (наприклад, тахікардію, нестабільний артеріальний тиск, гіпертермію), нервово-м'язові порушення (наприклад, гіперрефлексію, порушення координації) і/або шлунково-кишкові розлади (наприклад, нудоту, блювання, діарею). Лікування венлафаксином не слід починати, принаймні протягом 14 днів після припинення прийому інгібіторів MAO. Після припинення прийому венлафаксину терапію інгібіторами MAO слід починати не раніше, ніж через 7 днів.

Пояскісний нейролептичний синдром

З обережністю застосовувати пацієнтам, які застосовують нейролептичні препарати, у зв'язку з ризиком розвитку пояскісного нейролептичного синдрому.

Закритокутова глаукома

У зв'язку з прийомом венлафаксину є повідомлення про мідріаз. Тому рекомендується, щоб над пацієнтами з підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком розвитку гострої закритокутової глаукоми було встановлено ретельний нагляд.

Артеріальний тиск

Венлафаксин, залежно від дози, може підвищувати артеріальний тиск. Необхідно ретельно спостерігати за параметрами артеріального тиску у всіх пацієнтів і до початку лікування венлафаксином нормалізувати артеріальний тиск, який рекомендується вимірювати періодично – на початку лікування і після підвищення дози. Рекомендується бути обережними по відношенню до пацієнтів, у яких основне захворювання могло бути спричинено підвищенням артеріального тиску, наприклад, у пацієнтів з порушенням серцевої функції. Можливий розвиток постуральної гіпертензії, тому пацієнтів, особливо літнього віку, необхідно попереджати про можливе запаморочення, порушення координації.

Частота серцевих скорочень

Можливе підвищення частоти серцевих скорочень, особливо під час застосування високих доз венлафаксину. Пацієнтам, загальний стан яких може залежати від частоти серцевих скорочень, слід бути обережними.

Захворювання серця і ризик аритмії

Застосування венлафаксину не досліджувалося у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда або які страждають на декомпенсовану серцеву недостатність. Тому таким пацієнтам венлафаксин слід застосовувати з обережністю.

Перед призначенням венлафаксину пацієнтам з високим ризиком тяжкої серцевої аритмії необхідно зважити співвідношення ризик/користь.

з обережністю слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи у зв'язку з ризиком розвитку шлуночкової аритмії. На ЕКГ можуть бути зміни інтервалів PR, QTc.

Судоми

Під час терапії венлафаксином можливі судоми. Венлафаксин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із судомою в анамнезі. За такими пацієнтами слід встановити пильне спостереження. При розвитку судом лікування слід припинити.

Гіпонатріємія

При застосуванні венлафаксину може розвиватися гіпонатріємія та/або синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону. Це найчастіше спостерігалось у пацієнтів при дегідратації або при зниженні об'єму крові. Пацієнти літнього віку, хворі, які приймають діуретики, і навпаки, які знаходяться в стані дегідратації, мають підвищений ризик розвитку гіпонатріємії. Це необхідно враховувати, коли у пацієнта виникають сонливість, плутаність свідомості, судоми.

Незвичайні кровотечі

Лікарські препарати, які пригнічують захоплення серотоніну, можуть призводити до зниження функції тромбоцитів. Ризик шкірних кровотеч і кровотеч зі слизової оболонки, включаючи шлунково-кишкові кровотечі, може бути підвищений у пацієнтів, які приймають венлафаксин. Венлафаксин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до кровотеч, включаючи пацієнтів, які приймають антикоагулянти або інгібітори функції тромбоцитів.

Холестерин сироватки крові

При тривалому лікуванні венлафаксином необхідно вимірювати рівень холестерину в сироватці крові.

Однчасне застосування із засобами для зниження маси тіла

Безпека та ефективність застосування венлафаксину у комбінації з лікарськими засобами для зниження маси тіла, включаючи фентермін, не встановлені. Не рекомендується сумісне застосування венлафаксину і засобів для зниження маси тіла. Венлафаксин не показаний для зниження маси тіла ні у вигляді монотерапії, ні в комбінації з іншими засобами.

Припинення лікування

При припиненні лікування зазвичай виникають симптоми відміни, особливо при різкому припиненні.

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, у тому числі від тривалості лікування і дози, а також від швидкості зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезії), порушення сну (в тому числі безсоння і глибокий сон), збудження або занепокоєння, нудота і/або блювання, тремор і головний біль є найпоширенішими реакціями відміни, про які повідомлялося. В основному, зазначені симптоми є легкими або помірними; однак у деяких пацієнтів вони можуть бути важкими. Симптоми зазвичай виникають в перші декілька днів після припинення лікування, але зареєстровано декілька випадків появи таких симптомів у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози препарату. Зазвичай ці симптоми зникають без лікування протягом 2 тижнів, хоча у окремих хворих вони можуть бути присутні довше (2-3 місяці і більше). Тому при припиненні лікування рекомендується поступово зменшувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців, залежно від потреб хворого.

Сухість у роті

При лікуванні венлафаксином може виникати відчуття сухості в роті. Це може збільшити ризик карієсу, і пацієнтам слід нагадати про важливість гігієни зубів.

Пацієнтам із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості та з цирозом печінки необхідно зменшити дозу венлафаксину.

Лактоза

Таблетки Венлаксор® містять лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози/галактози не слід застосовувати цей препарат.

Полуки натрію

Цей лікарський засіб містить натрію крохмальгліколят (тип А). Слід дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Досліджень щодо застосування венлафаксину вагітним жінкам не проводили. Недостатніми є дослідження впливу на репродуктивну активність на тваринах. Потенційний ризик для людини невідомий. Венлафаксин може збільшити ризик персистуючої гіпертензії легень новонароджених. При застосуванні венлафаксину матір'ю до пологів у новонародженого можливий синдром відміни препарату. Застосування венлафаксину вагітним жінкам протипоказано.

Годування груддю

венлафаксин і його метаболіт ОДВ проникають у грудне молоко в значній кількості, що може спричинити тяжкі побічні реакції у немовляти; тому застосування венлафаксину при годуванні груддю протипоказано. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У будь-якої терапії психотропними препаратами може порушувати здатність мислити або виконувати рухові функції. Враховуючи побічні ефекти з боку ЦНС, пацієнтам, які приймають венлафаксин, слід упевнитися, що здатність до концентрації уваги та координації рухів не порушені.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати внутрішньо під час їди, бажано в один і той же час.

Великі депресивні епізоди

Рекомендована початкова доза венлафаксину становить 75 мг/добу; її слід застосовувати за 2 або 3 прийоми. Для пацієнтів, для яких початкова доза 75 мг/добу не є ефективною, можна підвищити її до максимальної дози – 375 мг/добу. Підвищення дози слід здійснювати з інтервалом 2 тижні і більше. У тяжких випадках дозу можна підвищувати з частішими інтервалами, але не менше 4 дні.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози слід проводити лише після оцінки клінічної картини. Необхідно дотримуватись мінімальної ефективної дози.

Лікування пацієнтів потребує досить тривалого часу, зазвичай декількох місяців і більше. Ефективність лікування слід регулярно переоцінювати залежно від конкретного випадку. Тривале лікування може також бути доцільним і для профілактики рецидивів великих депресивних епізодів. У більшості випадків рекомендована доза, яка застосовується для профілактики рецидивів великих депресивних епізодів, дорівнює дозі, яка застосовується для лікування звичайного епізоду депресії.

Після ремісії лікування антидепресивними лікарськими засобами необхідно продовжувати не менше 6 місяців.

Застосування пацієнтам літнього віку

Вік пацієнта не вимагає зміни дози. Однак при лікуванні пацієнтів літнього віку слід бути обережними (наприклад, у зв'язку з можливістю порушення функції нирок, імовірністю зміни чутливості і афінності до нейромедіаторів, що відбувається з віком). У такому разі слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, а пацієнти при підвищенні дози повинні перебувати під пильним спостереженням.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю

Для пацієнтів з легким або помірним ступенем печінкової недостатності рекомендується зменшити добову дозу на 50 %. Однак, враховуючи міжіндивідуальну варіабельність кліренсу, бажано до підбору дози підходити індивідуально. Дані щодо застосування венлафаксину пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності обмежені. Тому при лікуванні таких пацієнтів слід бути обережними і зменшувати добову дозу більш ніж на 50 %. Перед призначенням препарату пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності слід зважити очікувану користь і можливий ризик.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю

Хоча пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації 30-70 мл/хв коригування дози не потрібне, у будь-якому разі слід бути обережними. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, і пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) рекомендується зменшити дози на 50 %. Враховуючи міжіндивідуальну варіабельність кліренсу у таких пацієнтів, бажано до підбору дози підходити індивідуально.

Синдром відміни після припинення прийому венлафаксину

Слід уникати різкого припинення лікування венлафаксином. Тому після припинення лікування рекомендується поступове зниження дози протягом 1-2 тижнів, щоб зменшити ризик розвитку синдрому відміни. Якщо після зниження дози або призупинення лікування виникають симптоми непереносимості, слід розглянути можливість повернення до раніше призначеної дози. У подальшому лікар може продовжувати знижувати дозу, але повільніше.

Діти.

Ефективність та безпека застосування венлафаксину дітям не встановлені, тому препарат не слід застосовувати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: тахікардія, зміна рівня свідомості (варіює від сонливості до коми), мідріаз, судоми, блювання, зміни на ЕКГ (подовження інтервалу QT, блокада нервових волокон, подовження QRS), шлуночкова тахікардія та брадикардія, артеріальна гіпотензія, вертиго. Можливий ризик летального результату.

Лікування. Рекомендується загальна підтримуюча і симптоматична терапія; моніторинг серцевого ритму і життєвих показників. Якщо існує ризик аспірації, викликання блювання не рекомендується. Якщо ліки прийняті недавно і хворий знаходиться в свідомості, слід провести промивання шлунка. Призначення активованого вугілля може також зменшити всмоктування діючої речовини. Ефективність таких заходів як форсований діурез, діаліз, гемоперфузія і обмінне переливання крові мало ймовірна. Специфічний антидот венлафаксину невідомий.

Побічні реакції.

боку крові і лімфатичної системи: екхімози, шлунково-кишкова кровотеча; кровотеча із слизових оболонок, подовження часу кровотечі, тромбоцитопенія, дискразія (включаючи агранулоцитоз, апластичну анемію, еритропенію, панцитопенію).

боку імунної системи: анафілактичні реакції.

боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину в крові.

боку метаболізму: підвищення рівня сироваткового холестерину, зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, гіпонатріємія, синдром порушеної секреції антидіуретичного гормону.

боку психіки: незвичайні сновидіння, зниження лібідо, безсоння, нервова збудливість, седативний ефект, плутаність свідомості, деперсоналізація, апатія, галюцинації, тривожне збудження, психомоторне збудження, гострі реакції, делірій, суїцидальні думки і суїцидальна поведінка (про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки повідомлялося під час терапії венлафаксином або одразу після припинення терапії), фобії, порушення мовлення (в т.ч. дизартрія), манія, гіпоманія, почуття серцебиття.

боку нервової системи: головний біль, запаморочення, гіпертонус м'язів, тремор, парестезії, ступор, позіхання, гіпоклонус, порушення рівноваги і координації (атаксія), атаксія, судом, зловисний нейролептичний синдром, еротоінергічний синдром, екстрапірамідні реакції (включаючи дистонію і дискінезію), пізня дискінезія.

боку органів зору: порушення акомодатії, мідріаз, порушення зору, глаукома.

боку органів слуху та рівноваги: дзвін у вухах.

боку серцево-судинної системи: тахікардія, подовження інтервалу QT, фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія (включаючи *torsade de pointes*), відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, вазодилатація (переважно відчуття жару/припливи), ортостатична гіпотензія, синкопе, артеріальна гіпотензія, аритмії, кровотеча.

боку дихальної системи: позіхання, легенева еозинофілія, диспное.

боку травної системи: нудота, сухість у роті, зниження апетиту, анорексія, запор, блювання, порушення смаку, диспепсія, діарея, панкреатит, диспепсія, біль у животі.

боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит, відхилення від норми показників функції печінки.

боку шкіри та підшкірних тканин: потіння (включаючи нічне потіння), висип, алопеція, мультиформна еритема, ексудативний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, свербіж, кропив'янка, реакції світлочутливості, апульозне висипання, ангіоневротичний набряк.

боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: рабдоміоліз, артралгія, міалгія, м'язові спазми.

боку сечовидільної системи: порушення сечовипускання (переважно утруднення), часте сечовипускання (поллакіурія), затримка сечі.

боку статевих систем і молочних залоз: патологічна еякуляція/оргазм у чоловіків; відсутність оргазму; розлади ерекції (імпотенція), порушення менструального циклу, пов'язані зі збільшенням нерегулярних кровотеч (наприклад, менорагія, метрорагія); патологічний оргазм у жінок; галакторея, зниження сексуального бажання.

загальні порушення: астенія (підвищена втомлюваність), гарячка, підвищення температури.

Синдром відміни. Припинення лікування венлафаксином (особливо раптове) зазвичай призводить до синдрому відміни. Найчастіше при різкому припиненні лікування венлафаксином спостерігалися такі побічні реакції як запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезії), порушення сну (включаючи безсоння і глибокий сон), тривожне збудження або страх, нудота і/або блювання, тремор, головний біль і грипоподібний синдром, діарея, відчуття серцебиття, посилене потовиділення, емоційна нестабільність. Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, в тому числі від тривалості лікування та дози, а також від швидкості зниження дози. Симптоми зазвичай виникають в перші декілька днів після припинення лікування, але зареєстровано декілька випадків появи таких симптомів у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози препарату. Зазвичай ці реакції слабкі або помірні та минають самостійно протягом 2 тижнів, проте у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими і/або тривалими (2-3 місяці і більше). Тому при припиненні лікування рекомендується поступово зменшувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців, в залежності від потреб хворого.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Т «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

бул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Заявник.

Т «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

бул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505.

Ел.пошта: grindeks@grindeks.lv

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ВЕНЛАКСОР® (VENLAXOR)

Состав:

действующее вещество: venlafaxine,

таблетка содержит 37,5 мг или 75 мг венлафаксина (в виде гидрохлорида);

спомогательные вещества: кальция гидрофосфат, лактоза безводная, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, железа оксид (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: светло-розовые плоскоцилиндрические таблетки с темно-розовыми краплениями, с фаской и риской на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа.

Антидепрессанты. 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 орто-метилвенлафаксин (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 бета-адренергические реакции. Они одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттера и связывание с рецепторами.

Венлафаксин фактически не имеет аффинности к мускариновым, холинергическим, H_1 -гистаминергическим или α_1 -адренорецепторам *in vitro*. Фармакологическое действие на эти рецепторы может быть связано с различными побочными реакциями, которые наблюдались также при применении других антидепрессантов, а именно: с антихолинергическими, седативными и сердечно-сосудистыми побочными реакциями.

Венлафаксин не подавляет активность моноаминоксидазы (МАО).

Исследования *in vitro* показали, что венлафаксин не имеет средства 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 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/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 2–3 часов соответственно. Прием пищи 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 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 -десметилвенлафаксин и что венлафаксин является слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не подавляет CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Выведение

Венлафаксин и его метаболиты выводятся главным образом почками. Почти 87% дозы венлафаксина обнаруживается 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 стационарном состоянии составляет $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг соответственно.

Особые 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 потребности в различных схемах дозирования для двух групп.

Пациенты с нарушением 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 продлевался по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. Общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижался. Отмечалась высокая степень межсубъектной вариабельности. Относительно пациентов с тяжелым поражением печени данные ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения венлафаксина продлевался примерно на 180%, а клиренс снижался примерно на 57 % по сравнению с таковыми 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.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение больших депрессивных эпизодов.

Профилактика рецидивов больших депрессивных эпизодов.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к венлафаксину или к любому другому компоненту препарата;
сопутствующая терапия с любыми ингибиторами МАО (обратимыми, необратимыми, селективными и неселективными);
пациенты с высоким риском тяжелой вентрикулярной аритмии (например, со значительной дисфункцией левого желудочка сердца III- IV функционального класса по NYHA);
тяжелая степень артериальной гипертензии (артериальное давление 180/115 мм рт. ст. и выше до начала терапии);
закрывугольная глаукома;
тяжелая 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 окончания терапии с 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 ранее, чем через 14 дней 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 линезолида (слабый обратимый неселективный ингибитор МАО) с венлафаксином противопоказано.

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, которые влияют на серотонинергическую нейромедиаторную систему, включая триптаны, селективные ингибиторы обратимого захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы необратимого захвата серотонина (СИНЗС), литий, сибутрамин, трамадол, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)), с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм серотонина (включая ингибиторы МАО), или с предшественниками серотонина (например, с триптофаном). 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, СИНЗС 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 во время применения препарата.

Влияние других лекарственных средств на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Исследование влияния фармакокинетики кетоконазола на быстрые (БМ) и медленные метаболизаторы (ММ)

CYP2D6 продемонстрировало увеличение AUC венлафаксина (70 % и 21 % в ММ и БМ CYP2D соответственно) и ОДВ (33 % и 23 % в ММ и БМ CYP2D6 соответственно) после применения кетоконазола. При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира, итраконазола, эритроконазола, посаконазола, кетоконазола, 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 фармакодинамику диазепама и его активного метаболита дезметилдiazепама. 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 2,5-3,5 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 и 70 % увеличение AUC галоперидола без изменения его периода полувыведения. Этот факт следует учитывать при одновременном применении галоперидола и венлафаксина.

Рisperидон

Венлафаксин увеличивает AUC рisperидона на 50 %, но существенно не изменяет фармакокинетику активных компонентов (рисперидона и 9-гидроксирisperидона). 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-гидроксиметопролола. 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 16 %. Фармакокинетические параметры венлафаксина и его метаболита ОДВ не изменяются. 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, возможные лекарственные взаимодействия, обусловленные соединением с белками венлафаксина и его основного метаболита, могут не ожидаться.

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, не желательно применять одновременно эти сильные ингибиторы изоферментов.

Особенности применения.

Риск суицида/суицидальных мыслей или ухудшение клинического состояния.

Клинические исследования показали, что у пациентов младше 25 лет повышен риск развития суицидального поведения. Депрессия характеризуется повышенным риском суицидальных мыслей, причинения 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 вплоть 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 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 наблюдением во время лечения.

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

Пациентов (а также лиц, которые ухаживают за пациентами) нужно предупредить о необходимости контроля ухудшения клинического состояния, появления суицидальных действий или мыслей и необычных изменений поведения, а также о том, что при появлении подобных симптомов следует немедленно обращаться к врачу.

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.

В клинических исследованиях не доказано, что у пациентов, которые применяют венлафаксин, развивалась медикаментозная зависимость, стойкость к терапии или возникала 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 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

При лечении венлафаксином, особенно в сочетании 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, 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). 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.

Закрытоугольная глаукома

В связи с приемом венлафаксина имеются сообщения о мидриазе. Поэтому рекомендуется, чтобы над пациентами с повышенным внутриглазным давлением или с риском развития острой закрытоугольной глаукомы был установлен тщательный присмотр.

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 соблюдать осторожность в отношении пациентов, у которых основное заболевание могло быть вызвано повышением артериального давления, например, у пациентов с нарушением сердечной функции. Возможно развитие постуральной гипертензии, поэтому пациентов, особенно пожилого возраста, необходимо предупредить о возможном головокружении, нарушении моторной координации.

Частота сердечных сокращений

Возможен рост частоты сердечных сокращений, особенно при применении высоких доз венлафаксина. Пациентам, общее состояние которых может зависеть от частоты сердечных сокращений, следует быть осторожными.

Заболевания сердца и риск аритмии

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

Перед назначением венлафаксина пациентам с высоким риском тяжелой сердечной аритмии необходимо оценить 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 следует прекратить.

Гипонатриемия

При применении венлафаксина может развиваться гипонатриемия и/или синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона. Это чаще наблюдалось у пациентов при дегидратации или при снижении объема крови. Пациенты пожилого возраста, больные, принимающие 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 подавляют захвата серотонина, могут приводить к снижению функции тромбоцитов. Риск кожных кровотечений и кровотечений из слизистой оболочки, включая желудочно-кишечные кровотечения, может быть повышен у пациентов, принимающих венлафаксин. Венлафаксин следует с осторожностью применять пациентам, склонным к кровотечениям, включая пациентов, принимающих 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 сочетании с лекарственными средствами для снижения массы тела, включая фентермин, не установлены. Не рекомендуется одновременное применение венлафаксина и средств для снижения массы 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. 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, утомление 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 может увеличить 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 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 крахмалгликолят (тип А). Следует соблюдать осторожность при применении пациентам, придерживающимся натрий контролируемой диеты.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Исследований по применению венлафаксина беременным женщинам не проводили. Недостаточными являются исследования влияния на репродуктивную активность на животных. Потенциальный риск для человека неизвестен. Венлафаксин может увеличить риск персистирующей гипертензии легких новорожденных. При применении венлафаксина матерью до родов у новорожденного возможен синдром отмены препарата.

Кормление грудью

Венлафаксин и его метаболит ОДВ проникают в грудное молоко в значительном количестве, что может повлечь тяжелые побочные реакции у младенца; 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, которые принимают венлафаксин, следует убедиться, что способность к концентрации внимания и координация движений не нарушены.

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

Из-за риска развития дозозависимых побочных реакций повышение дозы следует проводить только после оценки клинической картины. Необходимо придерживаться 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, которую применяют для лечения обычного эпизода депрессии.

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

Применение пожилым пациентам

Возраст пациента не требует изменения дозы. Однако при лечении пожилых пациентов следует соблюдать осторожность (например, в связи с возможностью нарушения функции почек, вероятностью изменения чувствительности и аффинности к нейромедиаторам, что происходит с возрастом). В таком случае следует применять самую низкую эффективную дозу, а пациенты при повышении дозы должны находиться под тщательным 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 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 30-70мл/мин коррекция 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 к подбору 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, для уменьшения риска развития синдрома отмены. 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.

Эффективность и безопасность применения венлафаксина детям не установлены, поэтому препарат не следует применять этой возрастной категории пациентов.

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, брадикардия, артериальная гипотензия, вертиго. Возможен риск летального исхода.

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 больной 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.

Со стороны крови и лимфатической системы: экхимозы, 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 метаболизма: повышение уровня сывороточного холестерина, уменьшение массы тела, увеличение массы тела, гипонатриемия, синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона.

Со стороны психики: необычные сновидения, снижение либидо, бессонница, нервная возбудимость, седативный эффект, спутанность сознания, деперсонализация, апатия, галлюцинации, тревожное возбуждение, психомоторное возбуждение, маниакальные реакции, делирий, суицидальные мысли и суицидальное поведение (о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения сообщалось во время терапии венлафаксином или сразу 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, злокачественный нейрореперитический синдром, серотонинергический синдром, экстрапирамидные реакции (включая дистонию и дискинезии), поздняя дискинезия.

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

Со стороны органов слуха и равновесия: звон в ушах.

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

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

Со стороны пищеварительной системы: 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 (в т. ч. ночью), сыпь, алопеция, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, зуд, крапивница, реакции гиперчувствительности, папулезное высыпание, ангионевротический отек.

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

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение мочеиспускания (преимущественно затруднения), частое мочеиспускание (поллакиурия), задержка мочи.

Со стороны половой системы и молочных желез: патологическая эякуляция/оргазм у мужчин; отсутствие оргазма; расстройство 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 может зависеть 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 самостоятельно 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. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °C.

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.

О «Гриндекс».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Заявитель.

О «Гриндекс».

Местонахождение заявителя и/или представителя заявителя.

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

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505

Эл.почта: grindeks@grindeks.lv