Инструкция по применению
Венлафаксин таблетки 37,5 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Органика
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Венлафаксин
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 37.5 мг

Описание

Антидепрессант. Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Венлафаксина гидрохлорид — белое или почти белое кристаллическое вещество. Растворимость в воде — 572 мг/мл. Коэффициент распределения октанол/вода — 0,43. Молекулярная масса — 313,87.

Действующее вещество

Венлафаксин

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

После приема внутрь венлафаксин хорошо абсорбируется и экстенсивно метаболизируется в печени. После приема разовой дозы абсорбируется по меньшей мере 92%, абсолютная биодоступность составляет около 45% (вследствие пресистемного метаболизма). Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию и биотрансформацию венлафаксина. Высвобождение венлафаксина из лекарственной формы с замедленным высвобождением происходит путем диффузии через мембрану сфероидов и не зависит от pH. При приеме венлафаксина гидрохлорида в форме капсул с модифицированным высвобождением (150 мг 1 раз в сутки) обычно отмечаются более низкие значения

Cmax (150 нг/мл для венлафаксина и 260 нг/мл для ОДВ) и более высокие значения Tmax (5,5 ч для венлафаксина и 9 ч для ОДВ), чем при приеме таблеток с немедленным высвобождением (Cmax венлафаксина при приеме 75 мг дважды в сутки составляет 225 нг/мл, ОДВ — 290 нг/мл), Tmax — 2 ч (венлафаксин) и 3 ч (ОДВ). При приеме равных суточных доз венлафаксина гидрохлорида либо в форме таблеток с немедленным высвобождением (как в два, так и в три приема), либо в форме капсул с модифицированным высвобождением экспозиции (AUC) венлафаксина и ОДВ были сопоставимы при обоих режимах дозирования, а колебания плазменных уровней венлафаксина и ОДВ были незначительно меньше при приеме в форме капсул. Следовательно, капсулы с модифицированным высвобождением обеспечивают более низкую скорость, но одинаковую степень абсорбции венлафаксина в сравнении с таблетками с немедленным высвобождением. Связывание с белками плазмы составляет 27%±2% (венлафаксин, в диапазоне концентраций от 2,5 до 2215 нг/мл) и 30%±12% (ОДВ, в диапазоне концентраций от 100 до 500 нг/мл). Метаболизируется главным образом с образованием единственного фармакологически активного метаболита (ОДВ), а также нескольких неактивных — N-дезметилвенлафаксин, N,O-дидезметилвенлафаксин и др. Экстенсивные/слабые метаболизанты В in vitro исследованиях показано, что О-деметилирование венлафаксина с образованием ОДВ происходит с участием изофермента CYP2D6. Это было подтверждено и в клиническом исследовании, показавшем, что пациенты с низким уровнем CYP2D6 («слабые метаболизанты») имели повышенные плазменные уровни венлафаксина и пониженные уровни ОДВ в сравнении с людьми с нормальным уровнем CYP2D6 («экстенсивные метаболизанты»). Однако не ожидается клинически значимых различий при применении венлафаксина у слабых и экстенсивных метаболизантов, т.к. общая экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ (венлафаксин+ОДВ) была сходной в обеих группах, а фармакологическая активность и эффективность венлафаксина и ОДВ примерно одинаковы. Равновесные концентрации в плазме как венлафаксина, так и ОДВ достигаются в течение 3 дней многократного приема. Фармакокинетика венлафаксина и ОДВ носит линейный характер в диапазоне принимаемых суточных доз 75–450 мг/сут (при приеме каждые 8 ч). Плазменный клиренс, T1/2 и объем распределения в равновесном состоянии были неизменными как для венлафаксина, так и для ОДВ после приема многократных доз. В равновесном состоянии плазменный клиренс венлафаксина и ОДВ составляли 1,3±0,6 л/ч/кг и 0,4±0,2 л/ч/кг, T1/2 — 5±2 ч и 11±2 ч, объем распределения — 7,5±3,7 л/кг и 5,7±1,8 л/кг соответственно. Выводится преимущественно почками: примерно 87% дозы выводится с мочой в течение 48 ч (5% — в неизмененном виде, 29%

 — в виде неконъюгированного ОДВ, 26% — в виде конъюгированного ОДВ, 27% — в виде других неактивных метаболитов). Зависимость параметров фармакокинетики от некоторых факторов Возраст и пол Данные популяционного фармакокинетического анализа у 404 пациентов, принимавших венлафаксин при проведении 2-х исследований (включая прием препарата дважды и трижды в сутки), свидетельствуют о том, что возраст и пол не оказывают влияния на фармакокинетические параметры венлафаксина. Нарушение функции печени У 9 пациентов с циррозом печени после приема венлафаксина фармакокинетические параметры были значительно изменены: наблюдалось удлинение T1/2 (примерно на 30%) и снижение клиренса (примерно на 50%) венлафаксина, для ОДВ — T1/2 удлинялся примерно на 60%, клиренс снижался на 30%. Отмечалась широкая вариабельность этих параметров у пациентов. У троих больных с тяжелым циррозом наблюдалось более значительное снижение клиренса венлафаксина (около 90%). Во втором исследовании венлафаксин применяли внутрь и в/в у здоровых лиц (n=21), а также у лиц с легкой (Child-Pugh A, n=8) и средней (Child-Pugh B, n=11) степенью печеночной недостаточности. При пероральном приеме у пациентов с нарушениями функции печени отмечалось повышение биодоступности в 2–3 раза, удлинение T1/2 примерно в 2 раза и снижение клиренса более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. Отмечалась широкая вариабельность этих параметров у пациентов. Нарушение функции почек У пациентов с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10–70 мл/мин) было отмечено увеличение T1/2 венлафаксина примерно на 50% и снижение клиренса примерно на 24%. Фармакокинетические параметры ОДВ изменялись следующим образом: T1 /2 увеличивался примерно на 40%, тогда как значения клиренса оставались нормальными. У пациентов, находящихся на диализе, T1/2 венлафаксина удлинялся примерно на 180%, а клиренс снижался на 57%, для ОДВ отмечались удлинение T1/2 примерно на 142% и снижение клиренса примерно на 56%. Наблюдалась вариабельность этих параметров. Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах при введении животным венлафаксина в дозах до 120 мг/кг/сут в течение 18 мес (мыши) и 24 мес (крысы) не было отмечено увеличения частоты возникновения опухолей. Венлафаксин и/или его метаболит ОДВ не проявляли мутагенной активности в ряде тестов in vivo и in vitro, в т.ч. в тесте Эймса с использованием бактериальных штаммов Salmonella typhimurium, в тесте генных мутаций на клетках млекопитающих, в тесте обмена сестринских хроматид и др. Однако отмечен кластогенный эффект в in vivo тесте хромосомных аберраций на клетках костного мозга у самцов крыс, получавших дозы, эквивалентные 200 МРДЧ (при расчете в мг/кг)

или 50 МРДЧ (при расчете в мг/м2); данный эффект не проявлялся при дозах, эквивалентных 67 МРДЧ (мг/кг) или 17 МРДЧ (мг/м2). В исследованиях на крысах не выявлено влияния на фертильность у самок и самцов крыс при введении животным внутрь доз, превышающих МРДЧ до 8 раз (мг/кг) или до 2 раз (мг/м2). Злоупотребление и зависимость В исследованиях in vitro показано, что венлафаксин фактически не обладает сродством к опиоидным и бензодиазепиновым рецепторам, а также к рецепторам фенциклидина и глутаматным N-метил -D-аспартат (NMDA)-рецепторам. В экспериментальных исследованиях не было выявлено значимой стимуляции ЦНС (у грызунов), а также не отмечено значимого возбуждающего или угнетающего действия на ЦНС (у приматов). В ходе клинических исследований венлафаксина не было отмечено случаев злоупотребления. Однако эти наблюдения не были систематичными, поэтому требуется внимательное наблюдение за пациентами, у которых в анамнезе отмечено злоупотребление лекарственными средствами. Клинические испытания Таблетки с немедленным высвобождением Краткосрочные испытания Эффективность венлафаксина гидрохлорида при лечении депрессии была установлена в 5 плацебо-контролируемых краткосрочных испытаниях. Четыре из этих испытаний имели длительность 6 нед и включали амбулаторных пациентов с большой депрессией (в соответствии с критериями DSM-III или DSM-III-R): в 2-х исследованиях принимаемые пациентами дозы были в диапазоне от 75 до 225 мг/сут (прием трижды в сутки); в 3-м дозы были фиксированными — 75; 225 и 375 мг/сут (прием трижды в сутки); в 4-м использовали дозы 25; 75 и 200 мг/сут (прием дважды в сутки). Срок 5-го исследования составлял 4 нед, в исследование были включены пациенты с диагнозом большая депрессия с меланхолией (в соответствии с критериями DSM-III-R), проходившие лечение в стационаре и получавшие венлафаксин в дозах от 150 до 375 мг/сут (прием трижды в сутки). В этих пяти исследованиях венлафаксина гидрохлорид значительно превосходил плацебо по крайней мере по двум из трех оценок по психометрическим шкалам: итоговый показатель по Шкале Гамильтона для оценки депрессии, показатель оценки настроения по Шкале Гамильтона и показатель оценки тяжести заболевания по Шкале общего клинического впечатления. В исследованиях у амбулаторных больных наиболее оптимальными (в сравнении с плацебо) были дозы от 75 до 225 мг/сут, в то время как у больных в стационаре более эффективными оказались дозы около 350 мг/сут. Данные 2-х исследований с фиксированными дозами свидетельствуют о взаимосвязи «доза-ответ» в диапазоне доз 75–225 мг/сут, тогда как при дозах свыше 225 мг/сут повышения эффективности при увеличении дозы не наблюдалось. Анализ данных, полученных в клинических исследованиях, не выявил влияния возраста или пола пациентов на эффективность

лечения (специальных исследований эффективности у пожилых пациентов не проводили; примерно 2/3 включенных в исследования пациентов были женского пола). Длительные исследования Эффективность венлафаксина гидрохлорида (форма венлафаксина с немедленным высвобождением, таблетки) в качестве поддерживающей терапии при лечении рекуррентного депрессивного расстройства у амбулаторных больных (являющихся респондерами после 26-недельного начального лечения, т.е. ответивших на терапию, в соответствии с оценкой по психометрическим шкалам) была оценена в одном плацебо-контролируемом исследовании длительностью до 52 нед. У респондеров, продолживших терапию венлафаксином в тех же дозах, рецидивов было существенно меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Капсулы с модифицированным высвобождением Большое депрессивное расстройство Краткосрочные испытания Эффективность венлафаксина гидрохлорида при лечении депрессии была установлена в двух плацебо-контролируемых, краткосрочных (8- и 12-недельное) исследованиях с использованием различных диапазонов доз у взрослых пациентов с большой депрессией (в соответствии с критериями DSM-III-R или DSM-IV), лечившихся амбулаторно. В 12-недельном исследовании пациентам назначались дозы от 75 до 150 мг/сут (средняя доза, рассчитанная по завершении исследования, составила 136 мг/сут), в 8-недельном исследовании использовали дозы 75–225 мг/сут (средняя доза по завершении исследования — 177 мг/сут). Выраженность симптоматики у пациентов регистрировалась с использованием различных оценочных шкал (в т.ч. Шкала Гамильтона, Шкала Монтгомери — Асберг, Шкала общего клинического впечатления). В обоих исследованиях венлафаксина гидрохлорид превосходил плацебо, а также был значительно лучше плацебо при оценке некоторых показателей по Шкале Гамильтона, включая показатель тревоги/соматизации, когнитивных нарушений, ретардации, психической тревоги. Эффективность применения венлафаксина в форме капсул с модифицированным высвобождением при лечении депрессии у госпитализированных пациентов не изучена в достаточной мере. Длительные исследования Эффективность венлафаксина гидрохлорида (форма венлафаксина модифицированного высвобождения, капсулы) в поддерживающей терапии при лечении депрессии (большое депрессивное расстройство по критериям DSM-IV) у амбулаторных больных (ответивших на начальную 8-недельную терапию венлафаксином, т.н. респондеры, в соответствии с оценкой по соответствующим шкалам) была оценена в одном плацебо-контролируемом исследовании длительностью до 26 нед. У респондеров, продолживших терапию венлафаксином, рецидивов было существенно меньше, чем в группе плацебо. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) Эффективность венлафаксина гидрохлорида в форме капсул с модифицированным высвобождением

при лечении ГТР (по критериям DSM-IV) у амбулаторных пациентов была установлена в двух 8-недельных плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированными дозами (в первом — 75, 150 и 225 мг/сут; во втором — 75 и 150 мг/сут) и в двух 6-месячных плацебо-контролируемых исследованиях, одно из которых было с фиксированными дозами, другое — с использованием диапазона доз. Социальные фобии (СФ) Эффективность венлафаксина гидрохлорида в форме капсул с модифицированным высвобождением была установлена в четырех двойных слепых 12-недельных мультицентровых, плацебо-контролируемых испытаниях, а также в одном двойном слепом 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании, при лечении СФ (по критериям DSM-IV) у взрослых пациентов в амбулаторных условиях с использованием диапазона доз 75–225 мг/сут. Паническое расстройство Эффективность венлафаксина гидрохлорида в форме капсул с модифицированным высвобождением была установлена в двух двойных слепых 12-недельных мультицентровых плацебо-контролируемых испытаниях (с использованием диапазона доз 75–150 мг/сут в одном исследовании и 75–225 мг/сут — в другом) при лечении панического расстройства с/без агорафобии (по критериям DSM-IV) у взрослых пациентов в амбулаторных условиях. Применение у пациентов пожилого возраста В плацебо-контролируемых премаркетинговых испытаниях эффективности венлафаксина (в форме капсул с модифицированным высвобождением) среди пациентов с депрессией, ГТР, СФ и паническим расстройством примерно 4%(14/357), 6%(77/1381), 1%(10/819) и 2%(16 /1001) пациентов были в возрасте 65 лет и старше. При проведении исследований Фазы 2 и Фазы 3 из 2897 пациентов с депрессией, получавших венлафаксин (в форме таблеток с немедленным высвобождением), 12%(357) пациентов были в возрасте 65 лет и старше. В этих исследованиях в целом не наблюдалось различий в эффективности и безопасности применения венлафаксина у пациентов этой возрастной группы по сравнению с пациентами молодого возраста. Однако нельзя исключать возможность повышенной чувствительности к ЛС у некоторых больных. Как и при лечении другими антидепрессантами, на фоне приема венлафаксина были отмечены несколько случаев развития гипонатриемии и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (как правило, у пожилых пациентов).

Показания

По данным Госреестра1, венлафаксина гидрохлорид в форме таблеток, таблеток /капсул пролонгированного действия, капсул с модифицированным высвобождением показан при депрессии (лечение, профилактика рецидивов). По данным Physicians Desk Reference (2009)2, венлафаксина гидрохлорид в форме таблеток с немедленным высвобождением показан для лечения депрессии. Венлафаксина гидрохлорид в форме капсул с модифицированным высвобождением показан для лечения депрессии, генерализованного тревожного расстройства, социальных фобий, панического расстройства.

Способ применения и дозы

Внутрь, одновременно с приемом пищи.

Противопоказания

Гиперчувствительность, одновременный прием ингибиторов МАО (см. «Меры предосторожности»). Недавно перенесенный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, изменения АД, повышенное внутриглазное давление и закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, исходно пониженная масса тела, почечная/печеночная недостаточность, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

При беременности использование возможно только в случае крайней необходимости (адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения у беременных женщин не проведено). Категория действия на плод по FDA — C. Тератогенные эффекты. Венлафаксин не вызывал пороков развития у потомства крыс и кроликов, получавших его в дозах, до 11 раз (крысы) или 12 раз (кролики) превышающих МРДЧ (при расчете в мг/кг), или в 2,5 раза (крысы) и 4 раза (кролики) выше МРДЧ (при расчете в мг/м2). Однако у крыс (если венлафаксин начинали давать во время беременности и продолжали до окончания периода вскармливания) отмечалось снижение массы тела детенышей, повышение числа мертворожденных детенышей, увеличение смертности детенышей в первые 5 дней вскармливания. Причина этих смертей неизвестна, эти эффекты наблюдались при дозах в 10 раз (мг/кг) или 2,5 раза (мг/м2) превышавших МРДЧ. Не отмечалось влияния на смертность детенышей у крыс при дозах, превышающих МРДЧ в 1,4 раза (мг/кг) или в 0,25 раз МРДЧ (мг/м2). Нетератогенные эффекты. При назначении венлафаксина в III триместре беременности врач должен тщательно оценивать потенциальный риск и пользу от его применения. В клинической практике был отмечен целый ряд неблагоприятных эффектов у новорожденных, если их матери принимали венлафаксин, другие ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или СИОЗС, до или непосредственно перед родами, в т.ч. респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильная температура тела, рвота, гипогликемия, гиперрефлексия, тремор, возбудимость, непрерывный плач. Эти неблагоприятные эффекты связаны или с прямым токсическим влиянием или, возможно, являются проявлением синдрома отмены (discontinuation effects) у новорожденного. Следует отметить, что в некоторых случаях клиническая картина была схожа с серотониновым синдромом. Эффект венлафаксина гидрохлорида на роды и родоразрешение у человека неизвестен. Венлафаксин и его активный метаболит ОДВ проникают в грудное молоко женщин. Учитывая потенциальный риск серьезных побочных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, кормящим женщинам следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение ЛС (в соответствии с важностью ЛС для матери).

Побочные действия

По данным Physicians Desk Reference (2009)2 Таблетки с немедленным высвобождением Побочные эффекты, связанные с прекращением лечения 19% пациентов (537/2897) с депрессией, получавших венлафаксин, при проведении

исследований Фазы 2 и Фазы 3 прекратили лечение в связи с возникновением побочных эффектов. Наиболее общими эффектами (≥1%), явившимися причиной прекращения терапии и рассматривающимися как обусловленные приемом лекарства (т.е. наблюдавшиеся примерно в 2 и более раз чаще при приеме венлафаксина в сравнении с плацебо), были следующие (в скобках указан процент в группе плацебо): сонливость 3% (1%), инсомния 3% (1%), головокружение 3% (<1%), головная боль 3% (1%), тревога 2% (1%), нервозность 2% (<1%), астения 2% (<1%); сухость во рту 2% (<1%), тошнота 6% (1%), нарушение эякуляции 3% (<1%), потливость 2% (<1%). Побочные эффекты, наблюдавшиеся в контролируемых испытаниях Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом венлафаксина гидрохлорида (частота встречаемости 5% и более), не равнозначными по частоте встречаемости в группе плацебо, т.е. при приеме венлафаксина гидрохлорида наблюдались по крайней мере в 2 раза чаще, чем в группе плацебо (см. табл. 1), были астения, потливость, тошнота, запор, анорексия, рвота, сонливость, сухость во рту, головокружение, нервозность, тревога, тремор, нечеткость зрения, нарушение эякуляции/оргазма и импотенция у мужчин. Побочные эффекты, наблюдавшиеся с частотой ≥1% у пациентов, леченных венлафаксина гидрохлоридом (табл.1). В таблице 1 представлены побочные эффекты, отмеченные у пациентов, получавших венлафаксина гидрохлорид в форме таблеток в дозах 75–375 мг/сут при проведении краткосрочных испытаний (4- и 8-недельное). Эти эффекты наблюдались с частотой ≥1% и превышали по частоте плацебо. В таблице указан процент пациентов в каждой группе, у которых отмечался хотя бы один случай отдельного побочного эффекта за период лечения. Побочные эффекты сгруппированы с использованием стандартного терминологического словаря COSTART. Таблица 1 Побочные явления, наблюдавшиеся в 4-8-недельных плацебо-контролируемых клинических испытаниях при лечении больных депрессией - менее 1% Неблагоприятные эффекты, отмеченные по крайней мере у 1% пациентов, принимавших венлафаксина гидрохлорид, и наблюдавшиеся с частотой, равной или меньшей плацебо, включали следующие: боль, в т.ч. абдоминальная боль, боль в спине, миалгия, артралгия, гриппоподобный синдром, лихорадка, сердцебиение, повышение аппетита, амнезия, гипестезия, ринит, фарингит, синусит, усиление кашля, дисменорея (у женщин). Зависимость побочных эффектов от дозы. Оценка степени выраженности побочных эффектов у пациентов, получавших венлафаксина гидрохлорид, проводилась в сравнительном исследовании с фиксированными дозами: 75 мг/сут (n=89), 225 мг/сут (n=89), 375 мг/сут (n=88) и плацебо (n=92). Учитывались эффекты, которые встречались с частотой 5% и более по крайней мере в одной из групп пациентов, получавших венлафаксин, и наблюдались по крайней мере в 2 раза чаще, чем в группе плацебо. Для оценки тенденции потенциальной зависимости «доза-побочный эффект» использовали тест Кохрана-Армитажа с двухсторонним критерием, за уровень статистической

значимости принимали P<0,05. Проведенный анализ свидетельствует о дозозависимости некоторых эффектов, включая следующие: озноб, гипертензия, анорексия, тошнота, ажитация, головокружение, сонливость, тремор, зевота, потливость, нарушение эякуляции. Адаптация к некоторым побочным эффектам В течение 6-недельного периода терапии были отмечены случаи адаптации к некоторым побочным эффектам (например, головокружение и тошнота), в меньшей степени — к другим эффектам (например, нарушение эякуляции, сухость во рту). Капсулы с модифицированным высвобождением Представлены данные, полученные в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях. Побочные эффекты, связанные с прекращением лечения По результатам клинических испытаний, почти 11% из 357 пациентов с большим депрессивным эпизодом, получавших венлафаксина гидрохлорид, прервали лечение из-за возникновения побочных эффектов, в сравнении с 6% из 285 пациентов, получавших плацебо. У пациентов с ГТР аналогичный показатель составил 18% из 1381 пациентов (плацебо — 12% из 555), у пациентов с СФ — 15% из 819 пациентов (плацебо — 5% из 695), у пациентов с паническим расстройством — 7% из 1001 (плацебо — 6% из 662). Побочными эффектами, которые привели к прекращению лечения и были связаны с приемом лекарства (т.е. ведущие к прекращению приема лекарства по крайней мере у 1% пациентов, и встречающиеся по крайней мере в 2 раза чаще плацебо), в зависимости от диагноза были следующие (в скобках указан процент в группе плацебо): у пациентов с депрессией — тошнота 4% (<1%), анорексия 1% (<1%), сухость во рту 1% (0%), головокружение 2% (1%), инсомния 1% (<1%), сонливость 2% (<1%); у пациентов с ГТР — астения 3% (<1%), тошнота 8% (<1%), сухость во рту 2% (<%), рвота 1% (<%), инсомния 3% (<1%), сонливость 3% (<1%), нервозность 2% (<1%), тремор 1% (0%), потливость 2% (<1%); у пациентов с СФ — астения 1% (<1%), головная боль 2% (<1%), тошнота 4% (0%), головокружение 2% (0%), инсомния 3% (<1%), сонливость 2% (<1%), тревога 1% (<1%), потливость 1% (0%), импотенция 3% (0%). Побочные эффекты, наблюдавшиеся в контролируемых испытаниях с частотой ≥2% у пациентов, леченных венлафаксина гидрохлоридом (табл.2). В таблице 2 представлены побочные эффекты, отмеченные у пациентов, получавших венлафаксина гидрохлорид в период проведения плацебо-контролируемых клинических испытаний при экстренной терапии большого депрессивного эпизода (до 12 нед, диапазон доз от 75 до 225 мг/сут), ГТР (до 8 нед, диапазон доз от 37,5 до 225 мг/сут), СФ (до 12 нед, диапазон доз от 75 до 225 мг/сут), панического расстройства (до 12 нед, диапазон доз от 37,5 до 225 мг/сут). Эти эффекты наблюдались с частотой ≥2% и превышали по частоте плацебо. В таблице указан процент пациентов в каждой группе, у которых отмечался хотя бы один случай отдельного побочного эффекта за период лечения. Побочные эффекты сгруппированы

с использованием стандартного терминологического словаря COSTART. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом венлафаксина гидрохлорида (частота встречаемости 5% и более), не равнозначными по частоте встречаемости в группе плацебо (т.е. при приеме венлафаксина гидрохлорида наблюдались по крайней мере в 2 раза чаще, чем в группе плацебо) при проведении клинических испытаний, в зависимости от диагноза, были следующие (см. также табл.2): У пациентов с депрессией во всех плацебо-контролируемых испытаниях были отмечены, в частности: нарушение эякуляции, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, сухость во рту и анорексия), нарушения со стороны ЦНС (головокружение, сонливость, необычные сновидения), потливость. В двух плацебо-контролируемых испытаниях, проведенных в США, дополнительно были отмечены (n=192): нарушения сексуальной функции (импотенция у мужчин, аноргазмия у женщин, снижение либидо), желудочно-кишечные расстройства (запор и метеоризм), нарушения со стороны ЦНС (инсомния, нервозность и тремор), нарушение зрения, сердечно-сосудистые нарушения (гипертензия и вазодилатация), зевота. У пациентов с ГТР в течение всех плацебо-контролируемых испытаний отмечались: нарушения сексуальной функции (нарушение эякуляции и импотенция), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, сухость во рту, анорексия, запор), нарушение зрения, потливость. У пациентов с СФ в плацебо-контролируемых испытаниях отмечались астения, желудочно-кишечные расстройства (анорексия, сухость во рту, тошнота, запор), нарушения со стороны ЦНС (инсомния, снижение либидо, нервозность, сонливость, тремор), нарушения сексуальной функции (нарушение эякуляции, импотенция), зевота, потливость. Таблица 2 Побочные эффекты, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых клинических испытаниях при лечении пациентов с депрессией, генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и социальными фобиями (СФ) - менее 2% * фиксировалось только у мужчин ** фиксировалось только у женщин Побочные эффекты, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых клинических испытаниях при лечении пациентов с паническим расстройством (рядом с названием указан процент встречаемости данного побочного эффекта в группе, получавшей венлафаксин [n=1001]), в скобках — в группе плацебо [n=662]): Организм в целом: астения — 10% (8%). Сердечно-сосудистая система: гипертензия — 4% (3)%, вазодилатация (главным образом приливы) — 3% (2%). Пищеварительная система: тошнота — 21% (14%), сухость во рту — 12% (6%), запор — 9% (3%), анорексия — 8% (3%). Нервная система: инсомния 17% (9%), сонливость — 12% (6%), головокружение — 11% (10%), тремор — 5% (2%). Кожа: потливость — 10% (2%). Мочеполовая система: снижение либидо — 4% (2%), нарушение эякуляции (в т.ч. задержка эякуляции) — 8% (<1%) и импотенция 4% (<1%) у мужчин; оргазмические расстройства (в т.ч. задержка оргазма, аноргазмия) у женщин — 2% (<1%).

Следует иметь в виду, что данные о побочных эффектах, полученные в плацебо-контролируемых исследованиях, не могут быть использованы для прогнозирования возникновения побочных эффектов в обычной медицинской практике, т.к. состояние пациентов и другие факторы отличаются от тех, которые превалировали в клинических испытаниях. Подобным образом, приведенные в таблицах цифры частоты встречаемости побочных эффектов (в процентах) могут отличаться от полученных другими клиническими исследователями, т.к. каждое испытание ЛС может проводиться с различным набором условий. Однако приведенные цифры дают врачу представление об относительном вкладе самого вещества и других факторов (не связанных с ЛС), в развитие побочных эффектов при применении ЛС в популяции. Изменение жизненно важных функций Таблетки с немедленным высвобождением При проведении клинических испытаний выявлено, что на фоне приема венлафаксина частота пульса была повышена примерно на 3 удара в минуту — среднее значение для всех групп пациентов, получавших различные дозы (в сравнении с плацебо, где таких изменений отмечено не было). В исследованиях с диапазоном доз 200–375 мг/сут (среднее значение дозы — более 300 мг/сут) частота пульса была повышена в среднем на 2 удара в минуту (в сравнении с плацебо, где отмечалось снижение на 1 удар в минуту). В контролируемых клинических испытаниях с приемом венлафаксина было связано повышение дАД в диапазоне 0,7–2,5 мм рт.ст. (для всех групп пациентов) в сравнении с плацебо, где отмечалось понижение дАД в интервале 0,9–3,8 мм рт.ст. При этом повышение АД было дозозависимым (см. «Меры предосторожности», стойкая гипертензия). Капсулы с модифицированным высвобождением В премаркетинговых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с большим депрессивным эпизодом, получавших венлафаксина гидрохлорид в течение периода до 12 нед, к моменту окончания терапии отмечалось повышение частоты пульса в среднем на 2 удара в минуту в сравнении с плацебо (повышение на 1 удар в минуту). Аналогичные результаты были получены в премаркетинговых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ГТР (до 8 нед лечения). В премаркетинговых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с СФ, получавших венлафаксин в течение периода до 12 нед, частота пульса была повышена в среднем на 3 удара в минуту (в группе плацебо — повышение на 1 удар в минуту). В премаркетинговых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с паническим расстройством, получавших венлафаксин в течение периода до 12 нед, частота пульса была повышена в среднем на 1 удар в минуту (в группе плацебо — снижение менее чем на 1 удар в минуту). Изменение лабораторных показателей По результатам мониторинга лабораторных показателей, проводимого в течение клинических испытаний венлафаксина (таблетки, капсулы), статистически значимые различия (в сравнении с плацебо) отмечались в уровне сывороточного

холестерина. Так, при лечении венлафаксином (таблетки) больных депрессией по крайней мере в течение 3 мес клинически значимое повышение уровня холестерина было зарегистрировано у 5,3% пациентов в сравнении с 0% плацебо (по результатам проведения 12-месячных плацебо-контролируемых испытаний). Изменение ЭКГ Сравнение ЭКГ у пациентов, получавших венлафаксина гидрохлорид (n=769) и плацебо (n=450) в контролируемых клинических испытаниях, показало, что статистически значимым отличием оказалось только повышение ЧСС на фоне приема венлафаксина.

Передозировка

Симптомы: изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS и др.), синусовая и желудочковая тахикардия, брадикардия, гипотензия, головокружение, нарушение сознания различной степени выраженности (от сонливости до комы), судороги, вплоть до летального исхода. Лечение: применение активированного угля, индукция рвоты, промывание желудка (для уменьшения всасывания). Поддержание проходимости дыхательных путей для обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации. Рекомендуется тщательное наблюдение и мониторинг ритма сердца и других жизненно важных функций, симптоматическая и поддерживающая терапия. Эффективность таких мероприятий как форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови маловероятна. Специфического антидота нет. В постмаркетинговых исследованиях случаи передозировки венлафаксина отмечались преимущественно при одновременном приеме алкоголя и/или других лекарственных средств.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с ингибиторами МАО (см. «Меры предосторожности»). Одновременное применение у 18 здоровых добровольцев циметидина и венлафаксина при достижении равновесных концентраций обоих веществ приводило к ингибированию метаболизма венлафаксина при «первом прохождении» через печень, снижению клиренса венлафаксина примерно на 43% и увеличению AUC и Cmax на 60%, при этом циметидин не влиял на фармакокинетику ОДВ (который присутствует в в системном кровотоке в значительно большем количестве, чем венлафаксин); общая фармакологическая активность «венлафаксин+ОДВ» повышалась лишь незначительно; взаимодействие венлафаксина и циметидина может носить более выраженный характер у пациентов на фоне гипертензии, нарушения функции печени и у людей пожилого возраста (следует соблюдать осторожность). Не выявлено взаимодействия между диазепамом и его

активным метаболитом дезметилдиазепамом и венлафаксином и его метаболитом (ОДВ) у 18 здоровых добровольцев при применении однократной дозы диазепама на фоне венлафаксина в равновесных условиях. Прием однократной пероральной дозы галоперидола на фоне венлафаксина в равновесных условиях у 24 здоровых добровольцев приводил к изменению фармакокинетических параметров галоперидола: снижению общего клиренса галоперидола на 42%, увеличению AUC на 70% и Cmax на 80%; при этом T1/2 оставался без изменений. Однократный пероральный прием лития не влиял на фармакокинетику венлафаксина (а также ОДВ) в равновесном состоянии у 12 здоровых мужчин. Венлафаксин также не изменял фармакокинетические параметры лития. Венлафаксин не повышал свободные концентрации в крови других, одновременно принимаемых ЛС с высоким связыванием с белками (ввиду низкого связывания венлафаксина и ОДВ с белками плазмы). В исследованиях in vitro показано, что венлафаксин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6 и не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19. Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и его активного метаболита, аналогично имипрамин не влияет на фармакокинетику венлафаксина и его активного метаболита. Однократный пероральный прием рисперидона на фоне венлафаксина в равновесных условиях сопровождался повышением AUC рисперидона на 32% вследствие слабого ингибирования CYP2D6-опосредованного метаболизма рисперидона до активного метаболита (9-гидрокси-рисперидон), при этом общая фармакологическая активность (рисперидон + метаболит) не менялась. В клинических исследованиях не выявлено взаимодействия венлафаксина с ЛС, метаболизирующимися при участии CYP3A4 (включая алпразолам, диазепам, терфенадин). Прием однократной пероральной дозы индинавира на фоне венлафаксина в равновесном состоянии у 9 здоровых добровольцев приводил к снижению AUC и Cmax индинавира на 28% и 36% соответственно (клиническое значение выявленного феномена неизвестно). Однократный прием этанола (0,5 г/кг) не оказывал влияния на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ при приеме венлафаксина в дозе 150 мг /сут (у 15 здоровых мужчин).