ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВЕЛАКСИН®

(VELAXIN®)

Склад:

діюча речовина: венлафаксин;

1 капсула містить 37,5 мг або 75 мг, або 150 мг венлафаксину (що відповідає 42,42 мг або 84,84 мг, або 169,68 мг венлафаксину гідрохлориду);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію хлорид, кремнію діоксид колоїдний безводний, етилцелюлоза, тальк, диметикон, калію хлорид, коповідон, ксантанова камедь, заліза оксид жовтий (Е 172);

склад желатинової капсули (37,5 мг): еритрозин (Е 127), індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), желатин;

склад желатинової капсули (75 мг та 150 мг): заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), желатин.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 37,5 мг – тверді желатинові капсули, розміром-3, самозакриті, зі світло-помаранчевою кришечкою та безбарвним, прозорим корпусом; на капсулі відсутнє маркування; поверхня капсули не пошкоджена; суміш охристо-жовтих і білих пелет; без запаху або майже без запаху;

капсули по 75 мг – тверді желатинові капсули, розміром-2, самозакриті, з помаранчево-коричневою кришечкою та безбарвним, прозорим корпусом; на капсулі відсутнє маркування; поверхня капсули не пошкоджена; суміш охристо-жовтих і білих пелет; без запаху або майже без запаху;

капсули по 150 мг – тверді желатинові капсули, розміром-0EL, самозакриті, з помаранчево-коричневою кришечкою та безбарвним, прозорим корпусом; маркування на капсулі відсутнє; поверхня капсули не пошкоджена; суміш охристо-жовтих і білих пелет; без запаху або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антидепресантний ефект венлафаксину пов’язаний з посиленням нейротрансмітерної активності центральної нервової системи.

Венлафаксин та його основний метаболіт О-десметилвенлафаксин (ОДВ) є аспартатними потужними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, вони також пригнічують зворотне захоплення дофаміну нейронами.

Венлафаксин та ОДВ при одноразовому або багаторазовому введенні знижують бета-адренергічні реакції. Вони однаково ефективно впливають на зворотне захоплення нейротрансміттера. Венлафаксин не пригнічує активність МАО.

Венлафаксин не має спорідненості з оплатними, бензодіазепіновими, фенциклідиновими або N-метил-d-аспартатними (NMDA) рецепторами, він також не впливає на вівельнення норадреналіну з тканин головного мозку.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Принаймі 92 % одноразової пероральної дози венлафаксину абсорбується. Після прийому капсул пролонгованого вивільнення венлафаксину максимальні плазмові концентрації венлафаксину і ОДВ досягаються у межах між 6,0 ±1,5 і 8,8±2,2 годинами відповідно.

Швидкість абсорбції венлафаксину із капсул пролонгованого вивільнення венлафаксину повільніша, ніж його швидкість елімінації. Таким чином, справжній період напіввиведення після прийому капсул пролонгованого вивільнення венлафаксину (15±6 годин) фактично є періодом напівабсорбції, замість справжнього періоду напіврозподілу (5±2 годин), що спостерігається після прийому таблеток негайного вивільнення.

Після застосування рівних денних доз венлафаксину у вигляді таблеток негайного вивільнення або капсул пролонгованого вивільнення вплив як венлафаксину, так і ОДВ був схожим для двох лікарських форм, а коливання концентрації у плазмі крові були трохи нижчими після лікування капсулами з пролонгованим вивільненням венлафаксину. Таким чином, капсули з пролонгованим вивільненням венлафаксину забезпечують повільнішу швидкість абсорбції, але такий же об’єм абсорбції, як і таблетки негайного вивільнення.

Метаболізм

Венлафаксин та його метаболіти виводяться з організму головним чином нирками.

Приблизно 87 % венлафаксину виводиться із сечею протягом 48 годин у вигляді незміненого

венлафаксину, некон'югованого ОДВ, кон'югованого ОДВ або інших другорядних метаболітів. Періоди напіввиведення венлафаксину та його активного метаболіту

О-десметилвенлафаксину збільшені у пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю.

Прийом капсул пролонгованої дії з їжею не впливав на абсорбцію венлафаксину або наступне утворення ОДВ.

Спеціальні групи пацієнтів.

Вік і стать пацієнта не впливають на фармакокінетику препарату.

У пацієнтів із цирозом печінки період напіввиведення венлафаксину був подовжений приблизно на 30 % і кліренс зменшений приблизно на 50 %, а період напіввиведення ОДВ був подовжений приблизно на 60 % і кліренс знижений приблизно на 30 %.

У таких пацієнтів з нирковою недостатністю період напіввиведення венлафаксину після перорального застосування був подовжений приблизно на 50 %, кліренс був знижений приблизно на 24 % (у хворих із порушеною функцією нирок з рівнем клубочкової фільтрації 10-70 мл/хв). У пацієнтів, які перебували на діалізі, період напіввиведення венлафаксину був подовжений приблизно на 180 %, кліренс був знижений приблизно на 57 %.

Так само період напіввиведення ОДВ був подовжений приблизно на 40 %, незважаючи на те, що кліренс був незмінений у пацієнтів з нирковою недостатністю (10-70 мл/хв). У пацієнтів, які перебували на діалізі, період напіввиведення ОДВ був подовжений приблизно на 142 %, кліренс був знижений приблизно на 56 %. У таких пацієнтів необхідна корекція дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування великих депресивних епізодів.
- Профілактика великих депресивних епізодів.
- Генералізовані тривожні розлади (ГТР).
- Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії).

Закритокутова глаукома.

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

Тяжка печінкова або ниркова недостатність.

Одночасне застосування з незворотними інгібіторами моноамінооксидаз (ІМАО) протипоказане через ризик виникнення серотонінового синдрому, що супроводжується такими симптомами як збудження, тремор та гіпертермія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази (МАО)

Необоротні неселективні інгібітори МАО

Венлафаксин не слід застосовувати у комбінації з необоротними неселективними інгібіторами МАО. Застосування венлафаксину можна розпочинати не раніше ніж через 14 діб після закінчення терапії 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 (моклобемід)

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

Оборотні неселективні інгібітори МАО (лінезолід)

Одночасне застосування антибіотика лінезолід (слабкий оборотний неселективний інгібітор МАО) з венлафаксином протипоказано.

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції у пацієнтів, які нещодавно припинили лікування інгібіторами МАО і розпочали терапію венлафаксином або припинили лікування венлафаксином незадовго до початку прийому інгібіторів МАО. Ці реакції включали тремор, міоклонус, посилене потовиділення, нудоту, блювання, гіперемію, запаморочення і гіпертермію з ознаками, подібними до злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС), судоми і летальний наслідок.

Серотоніновий синдром

При лікуванні венлафаксином може розвинутися серотоніновий синдром, зокрема при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які впливають на серотонінергічну нейромедіаторну систему (включаючи триптан, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН), літій, сибутрамін, трамадол, препарати звіробою продірявленого (Hypericum perforatum)), з лікарськими засобами, які порушують метаболізм серотоніну (включаючи інгібітори МАО), або з попередниками серотоніну (наприклад добавками триптофану). Симптоми серотонінового синдрому включають зміни психічного статусу, вегетативну лабільність, нейром’язові порушення та/або симптоми з боку шлунково-кишкового тракту.

Якщо сумісне застосування венлафаксину і СІЗЗС, СІЗЗСН або антагоніста серотонінових рецепторів (триптофану) клінічно зумовлене, рекомендується пильний нагляд за пацієнтами,

особливо на початку лікування і при збільшенні дози. Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (такими як триптофан) не рекомендується.

Препарати, що впливають на нервову систему.

Враховуючи відомий механізм дії венлафаксину та ризик серотонінового синдрому, при паралельному застосуванні венлафаксину і препаратів з можливим впливом на серотонінергічну передачу нервового імпульсу (наприклад трипланів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або препаратів літію) слід дотримуватися обережності.

Ризик одночасного застосування венлафаксину та інших препаратів, що впливають на центральну нервову систему (включаючи описані вище препарати), систематично не оцінювався. Отже, при паралельному призначенні венлафаксину та інших подібних препаратів рекомендується дотримуватися обережності.

Індинавір.

При одночасному призначенні венлафаксину з індинавіром відзначалося зниження показників AUC і Cmax індинавіру на 28 % і 36 % відповідно. Разом з тим, індинавір не впливав на фармакокінетику венлафаксину та О-дезметил-венлафаксину.

Варфарин.

У пацієнтів, які отримували варфарин, після початку лікування венлафаксином можливе потенціювання антикоагулянтного ефекту, при цьому збільшується протромбіновий час.

Діазепам.

Венлафаксин не впливав на профіль фармакокінетики і фармакодинаміки діазепаму та його метаболіту – дезметил-діазепаму. Застосування венлафаксину не впливало на психомоторний і психометричний ефекти діазепаму.

Галоперидол

У ході дослідження фармакокінетики галоперидолу спостерігалося 42 % зниження ниркового кліренсу, 88 % підвищення максимальної концентрації у плазмі та 70 % збільшення AUC галоперидолу без зміни його періоду напіввиведення. Цей факт слід брати до уваги при сумісному застосуванні галоперидолу та венлафаксину.

Іміпрамін.

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

Циметидин.

У стані рівноваги циметидин інгібував метаболізм венлафаксину «першого проходження», але суттєво не впливав на формування та елімінацію О-дезметил-венлафаксину, який знаходився у системному кровотоці у значно більшій кількості. Таким чином, очевидно, при паралельному

введенні циметидину і венлафаксину здоровим дорослим корекція дози не потрібна. Однак у пацієнтів літнього віку та осіб з порушеною функцією печінки, які отримують одночасне лікування венлафаксином і циметидином, лікарська взаємодія невідома. Такі пацієнти потребують клінічного моніторингу.

Етанол.

Слід рекомендувати пацієнтам не вживати алкоголь з огляду на його вплив на ЦНС та потенційну можливість клінічного погіршення психічного стану, а також на ризик розвитку несприятливих наслідків взаємодії з венлафаксином, включаючи пригнічення ЦНС.

Рисперидон.

При одночасному застосуванні цих препаратів (незважаючи на збільшення AUC рисперидону) фармакокінетика суми активних компонентів (рисперидону та його активного метаболіту) істотно не змінюється.

Препарати літію.

Венлафаксин не впливав на фармакокінетичні характеристики препаратів літію.

Препарати, що інгібують CYP2D6.

Ізофермент CYP2D6, що відповідає за генетичний поліморфізм, виявлений відносно метаболізму багатьох антидепресантів, трансформує венлафаксин у його головний активний метаболіт ODV. Таким чином, існує можливість медикаментозної взаємодії між венлафаксином і препаратами-інгібіторами CYP2D6.

Медикамннтозні взаємодії, що призводять до зниження перетворення венлафаксину в ODV (див. розділ вище, присвячений іміпраміну), потенційно підвищують сироваткову концентрацію венлафаксину і знижують концентрацію його активного метаболіту.

Профіль фармакокінетики венлафаксину в обстежених осіб, які отримували один[1] [інгібітор] CYP2D6 в один і той же час, не може суттєво відрізнятися від профілю фармакокінетики в осіб з малою метаболізуючою здатністю CYP2D6 (див. розділ з метаболізму). З цієї причини змінювати дозу не потрібно.

Препарати, що розпадаються/метаболізуються під впливом ізоферменту цитохрому P450.

Венлафаксин не інгібує метаболізм діазепаму, який частково розпадається під впливом CYP2C19.

Венлафаксин є порівняно слабким інгібітором CYP2D6.

Венлафаксин поєднується з білками плазми на 27 %, тоді як ODV – на 30 %. Таким чином, можливі медикаментозні взаємодії, зумовлені поєднанням з білками венлафаксину і його основного метаболіту, можуть не очікуватися.

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4).

Дослідження кетоконазолу у швидких (ШМ) і повільних метаболізаторів (ПМ) CYP2D6 продемонструвало збільшення AUC венлафаксину (70 % і 21 % у ПМ і ШМ CYP2D6

відповідно) і О-десметилвенлафаксину (33 % і 23 % у ПМ і ШМ CYP2D6 відповідно) після застосування кетоконазолу. При сумісному застосуванні інгібіторів CYP3A4 (наприклад атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, вориконазол, посаконазол, кетоконазол, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин) і венлафаксину можуть підвищувати рівні венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. Тому слід бути обережними при сумісному застосуванні інгібітору CYP3A4 і венлафаксину.

Антигіпертензивні та протидіабетичні засоби.

Не виявлено клінічно значущих взаємодій венлафаксину з антигіпертензивними (у тому числі β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і діуретиками) та протидіабетичними препаратами.

Оцінку потенційної користі комбінованої терапії венлафаксином та іншим антидепресантом дотепер не проводились.

Користь поєднання електросудомної терапії з лікуванням венлафаксином дотепер не оцінювали.

У такому разі відзначалося підвищення рівня клозапіну, яке мало тимчасовий зв'язок з проявом небажаних ефектів, включаючи судомні напади, після закінчення лікування венлафаксином.

Препарати, що пролонгують інтервал QT

Ризик пролонгації QTc та/або шлуночкових аритмій (наприклад, ПШТП/TdP) підвищується при одночасному застосуванні інших лікарських препаратів, що пролонгують інтервал QTc. Слід уникати одночасного застосування даних препаратів.

До них відносяться:

- антиаритмічні препарати класу 1а та III (наприклад, хінідин, аміодарон, соталол, дофетилід)
- деякі антипсихотичні препарати (наприклад, тіоридазін)
- деякі макроліди (наприклад, еритроміцин)
- деякі антигістамінні препарати
- деякі хінолонові антибіотики (наприклад, моксифлоксацин).

Вище наведений перелік не є повним. Слід уникати застосування інших лікарських препаратів, що значно збільшують інтервал QT.

Метопролол

Одночасне застосування венлафаксину і метопрололу здоровим добровольцям у ході дослідження фармакокінетики обох препаратів призводило до підвищення плазмової концентрації метопрололу приблизно на 30–40 %, не змінюючи при цьому плазмову концентрацію його активного метаболіту α-гідроксиметопрололу. Клінічна значущість цього явища у пацієнтів з артеріальною гіпертензією невідома. Метопролол не змінює фармакокінетику венлафаксину та його активного метаболіту ОДВ. Слід бути обережними при

сумісному застосуванні венлафаксину та метопрололу.

Особливості застосування.

У деяких випадках, особливо у пацієнтів літнього віку, на початку лікування може розвинутися артеріальна гіпотензія. Перед початком застосування венлафаксином необхідно скоригувати артеріальний тиск. Відомі випадки підвищення частоти серцевих скорочень, особливо при призначенні високих доз венлафаксину.

Венлафаксин може спричинити мідріаз. Тому рекомендується пильно спостерігати за станом пацієнтів із підвищенням внутрішньоочного тиску і закритокутової глаукоми.

У деяких пацієнтів із депресією, які отримували антидепресанти (включаючи венлафаксин), можлива активація манії або гіпоманії. Венлафаксин слід призначати з обережністю хворим із манією в анамнезі.

Лікування венлафаксином може спричинити судоми, тому його слід призначати з обережністю хворим із нападами в анамнезі. При розвитку нападу у будь-якого пацієнта слід припинити лікування венлафаксином.

Екзантема розвинулась у 3 % пацієнтів, які отримували венлафаксин. Пацієнту слід повідомити про необхідність інформування лікаря при розвитку екзантеми, кропив'янки або будь-якої іншої алергічної реакції.

У пацієнтів, які отримували венлафаксин, під час клінічного обстеження не виявлено ознак толерантності до препарату, розвитку поведінки, направленої на пошук препарату залежності або підвищення дози із часом. Лікар має встановити пильний нагляд за пацієнтами для виявлення ознак зловживання препаратом, особливо у тих, у кого в анамнезі є такі симптоми.

У пацієнтів з помірним і тяжким захворюванням нирок або цирозом печінки кліренс венлафаксину і його активного метаболіту знижується, а період напіввиведення підвищується. Тому таким пацієнтам може знадобитися зниження дози. За аналогією з іншими антидепресантами, призначення венлафаксину таким пацієнтам вимагає обережності. Перед початком лікування слід оцінити функцію печінки/нирок.

Протягом періоду лікування венлафаксином спостерігалися випадки гіпонатріємії та/або синдрому недостатньої елімінації антидіуретичного гормону, зазвичай у пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові або у дегідратованих пацієнтів, включаючи пацієнтів літнього віку та хворих, які отримують діуретики. Для таких пацієнтів слід вжити певні запобіжні заходи.

Аномальні кровотечі.

Лікарські препарати які пригнічують захоплення серотоніну, можуть призводити до зниження функції тромбоцитів. Ризик кровотечі у ділянці шкіри або слизових оболонок, включаючи кровотечі травного тракту, 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. СІЗЗС/ІЗЗСН збільшують ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

При тривалому лікуванні слід визначати сироватковий рівень холестерину.

Ефективність та безпеку лікування венлафаксином у комбінації з препаратами, що зменшують масу тіла, не визначали. Будь-яке супутнє призначення венлафаксину з препаратами, що знижують масу тіла, не рекомендується. Призначення монотерапії венлафаксином або його поєднання з іншими препаратами для зниження маси тіла не показано.

У невеликої кількості пацієнтів, які лікувалися антидепресантами, включаючи венлафаксин, можливий розвиток агресії, що потребує зниження дози або припинення лікування. За аналогією з будь-якими іншими антидепресантами, венлафаксин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з агресією.

Передозування

Пацієнтам слід рекомендувати не вживати алкоголь з огляду на його вплив на ЦНС та потенційну можливість клінічного погіршення психічного стану, а також на ризик розвитку несприятливих наслідків взаємодії з венлафаксином, включаючи пригнічення ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Про передозування венлафаксину, включно з випадками, що мали летальний наслідок, повідомлялося переважно у разі його поєднання з алкоголем та/або іншими лікарськими засобами (див. розділ «Передозування»).

Венлафаксин слід призначати у найменшій дозі при належному контролі за станом пацієнта з метою зниження ризику передозування (див. розділ «Передозування»).

Ризик суїциду/суїцидальні думки або погіршення клінічного стану.

Депресія характеризується підвищеним ризиком суїцидальних думок, запобіганням собі шкоди і спробам самогубства (суїцидальні дії). Цей ризик існує до досягнення істотної ремісії. Оскільки можлива відсутність поліпшення стану у перші декілька тижнів або протягом тривалішого періоду часу після початку лікування, пацієнти потребують пильного нагляду до покращення 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 дотримуватися таких самих 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 мислення ще до початку лікування мають більш високий ступінь ризику виникнення думок про самогубство або спроб самогубства і повинні перебувати під пильним медичним наглядом під час лікування.

Під час лікування венлафаксином і особливо на ранній стадії лікування, а також після зміни дози, необхідний пильний нагляд за пацієнтами та 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 у поведінці, а також про те, що при появі подібних симптомів слід негайно звернутися до лікаря.

Серотоніновий синдром.

При лікуванні венлафаксином, особливо сумісно з іншими засобами, такими як інгібітори МАО, які можуть діяти на серотонінергічну нейромедіаторну систему, може розвинутися серотоніновий синдром – потенційно небезпечний для життя.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану (наприклад тривожне збудження, галюцинації, кома), розлади вегетативної нервової системи (наприклад тахікардія, нестабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м’язові порушення (наприклад гіперрефлексія, порушення координації) та/або шлунково-кишкові розлади (наприклад нудота, блювання, діарея).

Акатизія/психомоторне занепокоєння.

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

Сухість у роті.

При лікуванні венлафаксином у 10 % пацієнтів спостерігалося відчуття сухості у роті. Це може збільшити ризик карієсу і пацієнтам слід нагадати про важливість гігієни зубів.

Закритокутова глаукома

Є повідомлення про виникнення мідріазу у зв'язку з прийомом венлафаксину. Тому рекомендується, щоб за 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 в усіх пацієнтів і до початку лікування венлафаксином нормалізувати артеріальний тиск, який рекомендується вимірювати періодично – на початку лікування і після підвищення дози. Рекомендується бути обережними стосовно пацієнтів, у яких основне захворювання могло бути спричинене 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 моторної координації.

Частота серцевих скорочень

Може зростати частота серцевих скорочень, особливо при застосуванні високих доз. 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 судомами в анамнезі. За такими пацієнтами слід встановити пильний нагляд. При розвитку судом лікування препаратом слід припинити.

Холестерин сироватки крові

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

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, розвивається медикаментозна залежність, стійкість до терапії або виникає необхідність у підвищенні дози.

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.

Припинення лікування

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

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, у тому числі тривалості лікування та дози, а також швидкості зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезії), порушення сну (в тому числі безсоння і глибокий сон), збудження або занепокоєння, нудота та/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 тяжкими. Симптоми зазвичай виникають у 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 в 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.

Діабет

Венлафаксин може змінювати глікемічний рівень, що може потребувати змін у дозуванні антидіабетичних препаратів та/або інсуліну.

Лабораторні випробування взаємодії препарата

Серед пацієнтів, що застосовують венлафаксин, були зафіксовані випадки про хибно-позитивні результати іммунологічного скринінгу сечі на фенциклідин та амфетамін. Причиною цього може бути відсутність стратегії скринінгових тестів. Хибно-позитивні результати можуть проявлятись протягом декількох днів після припинення лікування венлафаксином. За допомогою підтверджуючих аналізів, таких як газова хроматографія/мас-спектрометрія можна буде відрізнити венлафаксин від фенциклідину та амфетаміну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження щодо застосування венлафаксину з участю вагітних жінок не проводили. Дослідження впливу на репродуктивну активність у тварин є недостатніми. Потенційний ризик для людини невідомий. Дані спостережень вказують на підвищений (майже у 2 рази) ризик післяпологової кровотечі у результаті впливу СІЗЗС/ІЗЗСН протягом місяця до пологів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Венлафаксин збільшує ризик персистувальної гіпертензії легень новонароджених. У разі застосування 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 у 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.

При застосуванні препарату слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсулу приймати під час їди, ковтаючи її цілою і запиваючи водою. Капсулу не слід розкривати, роздавлювати, розжовувати, класти у воду. Приймати 1 раз на добу приблизно в

один і той же час, вранці або ввечері.

Депресія.

Звичайна рекомендована доза Велаксину® для лікування депресії становить 75 мг 1 раз на добу. При необхідності після завершення 2-х тижнів дозу можна збільшити до 150 мг 1 раз на добу з метою досягнення подальшого клінічного покращення. При необхідності дозу можна підвищити до 225 мг/добу при легких формах депресії і до 375 мг/добу при тяжких формах. Будь-яке підвищення дози необхідно здійснювати на 37,5-75 мг кожні 2 тижні або більш тривалий період часу, але не менше ніж через 4 дні.

При призначенні дози 75 мг антидепресивна дія спостерігалася після завершення 2 тижнів лікування.

ГТР і соціальна фобія.

Звичайна рекомендована добова доза для лікування особливих типів тривожності, включаючи соціофобію, становить 75 мг 1 раз на добу. При необхідності для досягнення клінічного покращення після закінчення 2-х тижнів лікування можливе підвищення дози до 150 мг 1 раз на добу. При необхідності дозу можна збільшити до 225 мг 1 раз на добу. Дозу можна збільшувати на 75 мг/добу кожні 2 тижні або більш тривалий період часу, але не менше ніж через 4 дні.

При призначенні дози 75 мг початок анксіолітичної дії спостерігався після закінчення 1 тижня лікування.

Підтримуюча терапія/профілактика рецидивів.

За рекомендаціями спеціалістів лікування епізоду депресії має тривати не менше 6 місяців.

Для підтримуючої терапії, а також з метою профілактики рецидивів або нових епізодів депресії зазвичай слід застосовувати ті ж самі дози, які виявилися ефективними при звичайному епізоді депресії. Лікар має регулярно, не рідше 1 разу в 3 місяці, контролювати ефективність тривалої терапії Велаксину®.

Припинення введення венлафаксину.

Для припинення лікування венлафаксином рекомендується поступове зниження доз: якщо венлафаксин застосовували протягом більше 6 тижнів, рекомендується зниження дозувань протягом щонайменше 2 тижнів.

Час, необхідний для поступового зниження дози, залежить від дози, тривалості лікування, а також від індивідуальної чутливості пацієнта.

Ниркова або печінкова недостатність.

При нирковій недостатності, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить

˃ 30 мл/хв, корекція дози не потрібна, якщо ˂ 30 мл/хв – необхідно знижувати загальну добову дозу венлафаксину на 50 %. Пацієнтам, які отримують гемодіаліз, необхідно знижувати загальну добову дозу венлафаксину на 50 %. Для приймання препарату слід почекати завершення процедури гемодіалізу.

При помірній печінковій недостатності добову дозу венлафаксину знижувати на 50 %. В окремих випадках можливе зниження дози більш ніж на 50 %.

Особи літнього віку.

Особам літнього віку знижувати дозу препарату винятково через вік хворого не слід.

Лікування необхідно проводити обережно, за аналогією з усіма іншими препаратами. При індивідуальному підборі дози слід дотримуватись особливої обережності у випадку її підвищення.

Підтримуюча/безперервна/тривала терапія.

Відповідно до загальноприйнятих принципів, лікування гострої фази тяжкої депресії необхідно продовжувати протягом кількох місяців або тривалішого терміну. При особливих типах тривожності, включаючи соціофобію, пацієнти можуть страждати протягом тривалого часу, тому вони потребують тривалої терапії.

Припинення введення венлафаксину.

Для припинення лікування венлафаксином рекомендується поступове зниження доз: якщо венлафаксин застосовували протягом більше 6 тижнів, рекомендується зниження дозувань протягом щонайменше 2 тижнів.

Час, необхідний для поступового зниження дози, залежить від дози і тривалості лікування.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату дітям не досліджували, тому цій віковій категорії пацієнтів препарат не слід застосовувати.

Передозування.

Ознаки передозування венлафаксину (у разі застосування як монотерапії або у комбінації з алкоголем та/або іншими препаратами), включно з випадками, що мали летальний наслідок: зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT, блокада ніжок пучка Гіса, подовження комплексу QRS), синусова і шлуночкова тахікардія, брадикардія, артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія, зміна рівня свідомості (від сонливості до коми), судоми, мідріаз, блювання, вертиго. Ці симптоми і відхилення зазвичай минали самостійно. Тяжкі симптоми отруєння можуть виникнути у дорослих після прийому приблизно 3 г венлафаксину.

Лікування передозування.

Тяжкі отруєння можуть потребувати складного невідкладного лікування та спостереження за станом пацієнта. Тому у разі підозри на передозування венлафаксину рекомендується негайно зв’язатися, наприклад, з фахівцем, що має досвід лікування отруєнь (токсикологічне відділення).

Лікування передозування включає підтримання прохідності дихальних шляхів, адекватного

забезпечення киснем і належної вентиляції.

Рекомендується тривалий моніторинг частоти серцевих скорочень і показників життєво важливих функцій, загальна підтримуюча і симптоматична терапія. Можливе застосування активованого вугілля. Не рекомендується викликати блювання через ризик аспірації.

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: екхімоз (крововиливи в шкіру або в слизову оболонку), шлунково-кишкова кровотеча; кровотеча зі слизових оболонок, подовження часу кровотечі, тромбоцитопенія, дискразія (включаючи агранулоцитоз, апластичну анемію, нейтропенію, панцитопенію).

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

З боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину в крові, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

З боку обміну речовин та харчування: підвищення рівня холестерину в крові, зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, гіпонатріємія, зниження апетиту.

З боку психіки: незвичні сновидіння, зниження лібідо, безсоння, нервова збудливість, седативний ефект, сплутаність свідомості, деперсоналізація, апатія, галюцинації, тривожне збудження, маніакальні реакції, делірій (маріння), 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 (у т. ч. дизартрія), манія, гіпоманія, бруксизм, аномальні оргазми (жінки), апатія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення (вертиго), гіпертонус м'язів, тремор, парестезії, ступор, позіхання, міоклонус, порушення рівноваги та координації (атаксія), акатизія, судоми, нейролептичний злоякісний синдром (НЗС), серотонінергічний синдром, екстрапірамідні реакції (включаючи дистонію і дискінезію), пізня дискінезія.

З боку органів зору: порушення акомодації, мідріаз, порушення зору, закритокутова глаукома.

З боку органів слуху та лабіринтні порушення: дзвін у вухах (тінітус).

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

З боку дихальної системи: позіхання, легенева еозинофілія, задишка (диспное).

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, сухість у роті, зниження апетиту, анорексія, запор, блювання, порушення смаку, діарея, панкреатит, диспепсія, біль у животі.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: потовиділення (включаючи нічне потіння), висип, алопеція, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, свербіж, кропив'янка, реакції світлочутливості, папульозний висип, ангіоневротичний набряк, екхімоз.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: рабдоміоліз, артралгія, міалгія, м’язові спазми.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: порушення сечовипускання (переважно утруднення), нетримання сечі (полакіурія), затримка сечі.

Вагітність, післяпологові і перинатальні стани: післяпологові кровотечі* (частота невідома).

 Цей прояв зареєстрований для терапевтичного класу СІЗЗС/ІЗЗСН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку статевих органів 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 лібідо.

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 та/або блювання, тремор, головний біль і грипоподібний синдром, діарея, відчуття серцебиття, посилене потовиділення, емоційна нестабільність. Ризик розвитку симптомів відміни залежить від декількох факторів, у тому числі від тривалості лікування та дози, а також від швидкості зниження дози. Симптоми зазвичай виникають у 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 протягом 2 тижнів, проте у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими та/або тривалими (2–3 місяці і більше). Тому при припиненні лікування рекомендується поступово зменшувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців залежно від потреб хворого.

Дослідження: збільшення холестерину в крові, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, електрокардіографічна корегована пролонгація QT, збільшення часу кровотечі, підвищення рівню пролактину в крові.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього

лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 ^{O}C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці;

по 14 капсул у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай 65, Угорщина.