ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВЕНЛАФАКСИН-ЗН

(VENLAFAXIN-ZN)

Склад:

діюча речовина: венлафаксин;

1 таблетка містить венлафаксину гідрохлориду у перерахуванні на венлафаксин 37,5 мг або 75 мг;

допоміжні речовини: целактоза 80 (суміш лактози моногідрату та целюлози порошкоподібної (75:25)), натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору круглої циліндричної форми з плоскими поверхнями, фасками 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 О-десметилвенлафаксин (ОДВ) є потужними селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) і норадреналіну і слабкими інгібіторами зворотного захоплення дофаміну. Венлафаксин і його активний метаболіт при одноразовому або багаторазовому введенні знижують β-адренергічні реакції. Вони однаково ефективно впливають на зворотне захоплення нейротрансмітера і зв’язування рецепторів.

Венлафаксин фактично не має афінності до мускаринових, холінергічних, H_1-гістамінергічних або α_1-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 моноамінооксидази (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. Середній 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. Абсолютна біодоступність становить 40-45 % внаслідок пресистемного метаболізму. Після застосування венлафаксину швидкого вивільнення максимальна концентрація венлафаксину та ОДВ у плазмі крові досягається протягом 2 і 3 годин відповідно. Прийом їжі не впливає на біодоступність венлафаксину та ОДВ.

Метаболізм

Венлафаксин піддається посиленому метаболізму в печінці. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що венлафаксин біотрансформується в його активний метаболіт ОДВ за допомогою системи CYP2D6. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що венлафаксин за допомогою CYP3A4 метаболізується в менш активний метаболіт N-десметилвенлафаксин. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, 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 у сечі протягом 48 годин або у вигляді незмінного 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±0,6 л/год/кг і 0,4±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 схемах 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 % та зниження кліренсу приблизно 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 необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) протипоказана через ризик розвитку серотонінового синдрому, що супроводжується такими симптомами як тривожне збудження, тремор, гіпертермія. Лікування венлафаксином не слід розпочинати принаймні протягом 14 днів після припинення прийому необоротних інгібіторів МАО.

Після припинення прийому венлафаксину терапію необоротними інгібіторами МАО слід розпочинати не раніше ніж через 7 днів.

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

Закритокутова глаукома.

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

Тяжка печінкова або ниркова недостатність.

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 може розпочинатися 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, не рекомендується. 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)

Антибіотик лінезолід є слабким оборотним неселективним інгібітором МАО, і його не слід призначати пацієнтам, які лікуються венлафаксином.

Повідомляли 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, судоми і летальний наслідок.

Серотоніновий синдром

При лікуванні венлафаксином може розвинутися серотоніновий синдром – стан, потенційно небезпечний для життя, зокрема при сумісному застосуванні лікарських засобів, які впливають на серотонінергічну нейромедіаторну систему (включаючи триптан, 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).

Якщо сумісне застосування венлафаксину і СІЗЗС, СІЗЗСН або агоніста серотонінових рецепторів (триптофану) клінічно зумовлене, рекомендується пильний нагляд за пацієнтами, особливо на початку лікування і при збільшенні дози. Сумісне застосування венлафаксину з прекурсорами 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

Слід рекомендувати пацієнтам не вживати алкоголь, враховуючи його вплив на ЦНС та потенційну можливість клінічного погіршення психіатричних станів, а також можливість розвитку несприятливої взаємодії з венлафаксином, включаючи пригнічення ЦНС.

Вплив інших лікарських засобів на венлафаксин

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4)

Дослідження фармакокінетики кетоконазолу у швидких (ШМ) і повільних метаболізаторів (ПМ) CYP2D6 продемонструвало збільшення AUC венлафаксину (70 % і 21 % у ПМ та ШМ CYP2D відповідно) і ОДВ (33 % і 23 % у ПМ та ШМ CYP2D6 відповідно) після застосування кетоконазолу. При сумісному застосуванні інгібіторів CYP3A4 (атазанавіру, кларитроміцину, індинавіру, ітраконазолу, вориконазолу, посаконазолу, кетоконазолу, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину) і венлафаксину можуть підвищуватися рівні венлафаксину і ОДВ. Тому слід бути обережними при сумісному застосуванні інгібітору CYP3A4 та венлафаксину.

Вплив венлафаксину на інші лікарські засоби

Літій

При сумісному застосуванні венлафаксину і літію може розвинутися серотоніновий синдром.
Діазепам

Венлафаксин не впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку діазепаму та його активного метаболіту десметилдіазепаму. Діазепам не впливає на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ. Невідомо, чи існує фармакокінетична та/або фармакодинамічна взаємодія з іншими бензодіазепінами.

Іміпрамін

Венлафаксин не впливає на фармакокінетику іміпраміну та 2-ОН-іміпраміну. Спостерігалося дозозалежне збільшення AUC 2-ОН-десіміпраміну у 2,5-4,5 раза, коли венлафаксин призначали у дозі 75-150 мг на добу. Іміпрамін не впливає на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. Слід бути обережними при сумісному застосуванні венлафаксину та іміпраміну.

Галоперидол

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

Рисперидон

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

Метопролол

Супутнє 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.

Індинавір

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

Особливості застосування.

Передозування

Пацієнтам слід рекомендувати не вживати алкоголь, враховуючи його вплив на ЦНС та потенційну можливість клінічного погіршення психіатричних станів, а також можливість розвитку несприятливої взаємодії з венлафаксином, включаючи пригнічення ЦНС (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Передозування венлафаксину повідомлялося переважно у поєднанні з алкоголем та/або іншими лікарськими засобами, включаючи випадки з летальним наслідком (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, завданням собі шкоди і спробами самогубства (суїцидальні дії). Цей ризик існує до досягнення істотної ремісії. Оскільки можлива відсутність поліпшення стану у перші декілька тижнів або протягом тривалішого 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 ризик виникнення думок про самогубство або спроб самогубства і повинні перебувати під пильним медичним наглядом під час лікування.

Уважний нагляд за пацієнтами, особливо за тими, які належать до групи високого ризику, слід проводити разом з медикаментозним лікуванням, особливо на ранній стадії лікування та після зміни дози препарату. Пацієнти та особи, які здійснюють догляд за пацієнтами, повинні бути попереджені про необхідність виявляти розвиток будь-якого клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, а також про необхідність звернення за медичною допомогою одразу ж у випадку появи цих симптомів.

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.

Агресія

У пацієнтів, які отримують антидепресанти, включаючи венлафаксин, може розвинутися агресія. Про це повідомляли 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 тривожним занепокоєнням і потребою частого пересування, яке супроводжується нездатністю спокійно сидіти або стояти. Найчастіше це виникає у перші декілька тижнів лікування. Для пацієнтів, у яких розвиваються такі симптоми, підвищення дози може завдати шкоди здоров'ю.

Серотоніновий синдром

Як і при застосуванні інших серотонінергічних засобів, при лікуванні венлафаксином може виникнути серотоніновий синдром – потенційно небезпечний для життя стан, або реакції, подібні до нейролептичного злоякісного синдрому (НЗС), особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи СІЗЗС, СІЗЗСН і триптани) з препаратами, які порушують метаболізм серотоніну, такими як інгібітори МАО, або з нейролептиками чи іншими антагоністами допаміну.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни у психічному стані пацієнта (наприклад, збудження, галюцинації, кома), нестабільність вегетативної нервової системи (наприклад, тахікардія, «лабільний» артеріальний тиск, гіпертермія), відхилення з боку нервово-м'язової системи (наприклад, гіперрефлексія, відсутність координації) та/або симптоми з боку травного тракту (нудота, блювання, діарея). Серотоніновий синдром у найбільш тяжкій формі може нагадувати НЗС, що включає в себе гіпертермію, ригідність м'язів, нестабільність з боку вегетативної нервової системи з можливими швидкими коливаннями життєвих показників організму і змінами психічного статусу.

Якщо супутнє лікування венлафаксином та іншими препаратами, які можуть вплинути на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, клінічно виправдано, у такому випадку рекомендується уважний нагляд за пацієнтами, особливо на початку лікування та при збільшенні дози.

Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (такими як добавки триптофану) не рекомендується.

Вузькокутова глаукома

Існують повідомлення про мідріаз у зв'язку з застосуванням венлафаксину. Тому рекомендується, щоб за пацієнтами з підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком розвитку гострої вузькокутової глаукоми (закритокутової глаукоми) був встановлений пильний контроль.

Артеріальний тиск

Венлафаксин залежно від дози може підвищувати артеріальний тиск. Були повідомлення про появу підвищеного артеріального тиску тяжкого ступеня, що потребувало негайного лікування.

Необхідно ретельно спостерігати за параметрами артеріального тиску в усіх пацієнтів і до початку лікування венлафаксином урегулювати раніше існуючу артеріальну гіпертензію. Артеріальний тиск рекомендується вимірювати періодично – на початку лікування і після підвищення дози. Рекомендується бути обережними стосовно пацієнтів, у яких основне захворювання могло бути спричинено підвищенням артеріального тиску, наприклад, у пацієнтів з порушенням серцевої функції.

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 досліджували у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда або страждають на декомпенсовану серцеву недостатність. Тому таким пацієнтам венлафаксин слід застосовувати з обережністю. Були повідомлення про виникнення серцевої аритмії з летальним наслідком.

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

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.

Гіпонатріємія

Під час застосування венлафаксину може розвиватися гіпонатріємія та/або синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону. Це найчастіше спостерігалося у пацієнтів при дегідратації або зниженні об’єму крові. Пацієнти літнього віку, хворі, які приймають діуретики, та пацієнти, у яких в інших випадках відбувається гіповолемія, мають підвищений ризик розвитку гіпонатріємії.

Аномальні кровотечі

Лікарські препарати, які пригнічують зворотне 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. Як і при застосуванні інших інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, венлафаксин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до кровотеч, включаючи пацієнтів, які приймають антикоагулянти або інгібітори функції тромбоцитів.

СІЗЗС/СІЗЗСН збільшують ризик виникнення післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Холестерин сироватки крові

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

Сумісне 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 супутнє застосування венлафаксину та засобів для зниження маси тіла. Венлафаксин не показаний для зниження маси тіла ані у вигляді монотерапії, ані у комбінації з іншими засобами.

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.

Сухість у роті

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

Цукровий діабет

У пацієнтів з цукровим діабетом лікування СІЗЗС або венлафаксином може впливати на глікемічний контроль. Дози інсуліну та/або протидіабетичних лікарських засобів для перорального застосування, можливо, доведеться коригувати.

Сексуальна дисфункція.

СІЗЗС можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про тривалу сексуальну дисфункцію, при якій симптоми зберігалися, незважаючи на припинення прийому СІЗЗС.

Лактоза

Таблетки Венлафаксину-ЗН містять лактозу. Пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози/галактози не слід застосовувати цей препарат.

Сполуки натрію

Цей лікарський засіб містить натрію крохмальгліколят (тип А). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрійконтрольованої дієти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відповідних даних щодо застосування венлафаксину вагітним жінкам немає.

Застосування препарату у період вагітності протипоказано.

Як і при застосуванні інших інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС/СІЗЗСН), у новонароджених дітей можуть виникнути симптоми відміни препарату, якщо венлафаксин застосовували незадовго до народження дитини. У деяких новонароджених дітей, які зазнавали впливу венлафаксину наприкінці III триместру, розвилися ускладнення, що потребували парентерального харчування, допоміжної штучної вентиляції легенів та тривалої госпіталізації. Такі ускладнення можуть виникнути одразу ж після народження дитини.

У новонароджених дітей можуть спостерігатися наступні симптоми, якщо мати дитини застосовувала СІЗЗС/СІЗЗСН на пізніх термінах вагітності: дратівливість, тремор, гіпотензія, наполегливий плач та труднощі під час смоктання грудей матері або труднощі із засинанням. Ці симптоми можуть виникнути на фоні серотонінергічних ефектів або симптомів впливу препарату. У більшості випадків ці ускладнення спостерігаються одразу або протягом 24 годин після пологів.

Епідеміологічні дані показали, що застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик розвитку персистуючої легеневої гіпертензії у новонароджених (ПЛГН). Хоча дослідження з вивчення зв’язку ПЛГН із застосуванням СІЗЗСН не проводили, цей потенційний ризик при застосуванні венлафаксину виключати не можна з огляду на відповідний механізм дії (інгібування зворотного захоплення серотоніну).

Дані спостережень вказують на підвищений (майже у 2 рази) ризик виникнення післяпологової кровотечі у разі застосування СІЗЗС/СІЗЗСН протягом останнього місяця вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Лактація

Венлафаксин та його активний метаболіт ОДВ проникають у грудне молоко. У постмаркетинговий період застосування препарату у немовлят, які перебували на грудному годуванні, спостерігалися плач, дратівливість та порушення сну. Симптоми, що узгоджувалися з припиненням застосування венлафаксину, також були зареєстровані після припинення годування груддю. Ризик для дитини, яка перебуває на грудному годуванні, виключати не можна. Отже, рішення припинити/продовжити грудне годування дитини або продовжити/припинити лікування венлафаксином слід приймати, оцінивши користь від грудного годування для дитини та користь від лікування венлафаксином для жінки.

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

Будь-яка терапія психотропними препаратами може порушувати здатність мислити або виконувати рухові функції. Тому пацієнтам, які приймають венлафаксин, слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально.

Таблетки венлафаксину зі швидким вивільненням рекомендується приймати під час їди, бажано в один і той же час.

Великі депресивні епізоди

Рекомендована початкова доза венлафаксину (таблетки зі швидким вивільненням) становить 75 мг/добу; її слід застосовувати за 2 або 3 прийоми. Таблетки приймати під час їди. Пацієнтам, 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 від 2 тижнів. У тяжчих випадках дозу можна підвищувати з частішими інтервалами, але не менше ніж 4 дні.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози слід здійснювати лише після оцінки клінічної картини. Необхідно дотримуватися найнижчої 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 (ВДЕ). У більшості випадків рекомендована доза, яку застосовують для профілактики рецидивів великих депресивних епізодів, дорівнює дозі, яку застосовують для лікування звичайного епізоду депресії.

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

Застосування пацієнтам літнього віку

Сам по собі 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 та афінності нейромедіаторів, що відбувається з віком). У такому разі слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, а пацієнти при підвищенні дози повинні перебувати під пильним медичним наглядом.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю

Пацієнтам з легким або помірним ступенем печінкової недостатності рекомендується зменшити добову дозу на 50 %. Однак, враховуючи міжособову 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 із тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) рекомендується зменшити дози на 50 %. Враховуючи міжособову 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 і безпека венлафаксину для дітей (віком до 18 років) не встановлені, тому препарат не слід застосовувати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми. Тахікардія, зміна рівня свідомості (що варіює від сонливості до коми), мідріаз, судоми, блювання, зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT, блокада ніжок пучка Гіса, подовження QRS), шлуночкові тахікардія і брадикардія, артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія, вертиго. Можливий ризик летального наслідку. Були повідомлення про передозування венлафаксином переважно при одночасному прийомі препарату з алкоголем та/або іншими лікарськими засобами, включаючи випадки з летальним наслідком. **Тяжкі симптоми отруєння можуть виникнути у дорослих після прийому приблизно 3 грамів венлафаксину.**

Лікування. **Тяжкі отруєння можуть потребувати складного невідкладного лікування та моніторингу. Тому у разі підозри на передозування венлафаксину рекомендується негайно зв'язатися, наприклад, з фахівцем з отруєнь (токсикологічне відділення).** Рекомендується загальна підтримуюча і симптоматична терапія; моніторинг серцевого ритму та життєвих показників. Якщо існує ризик аспірації, індукція блювання не рекомендується. Якщо ліки прийняті недавно і пацієнт знаходиться у свідомості, слід проводити промивання шлунка. Призначення активованого вугілля може також зменшити всмоктування діючої речовини. Ефективність таких заходів як форсований діурез, діаліз, гемоперфузія і обмінне переливання крові малоймовірна. Специфічний антидот венлафаксину невідомий.

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: екхімоз, шлунково-кишкова кровотеча, кровотеча зі слизових оболонок, подовження часу кровотечі, тромбоцитопенія, стійкі патологічні зміни клітинного складу крові (включаючи агранулоцитоз, апластичну анемію, нейтропенію,

панцитопенію).

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину в крові.

З боку метаболізму: підвищення рівня сироваткового холестерину, зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, гіпонатріємія, синдром порушеної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), підвищений рівень пролактину.

З боку психіки: незвичайні сновидіння, зниження лібідо, безсоння, нервова збудливість, седативний ефект, сплутаність свідомості, деперсоналізація, апатія, галюцинації, тривожне збудження, маніакальні реакції, делірій, суїцидальні думки і суїцидальна поведінка*.

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

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

З боку органів слуху та рівноваги: дзвін у вухах, вертиго.

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

З боку дихальної системи: позіхання, легенева еозинофілія.

З боку травної системи: нудота, сухість у роті, зниження апетиту (анорексія), запор, блювання, порушення смаку, бруксизм, діарея, панкреатит.

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

З боку шкіри та її похідних: інтенсивне потовиділення (включаючи нічне потіння), висип, алопеція, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, свербіж, кропив’янка, реакції світлочутливості.

З боку скелетно-м’язової системи і сполучної тканини: рабдоміоліз.

З боку сечовидільної системи: порушення сечовипускання (переважно утруднення), полакіурія, затримка сечі, нетримання сечі.

З боку статевої системи і молочних залоз: патологічна еякуляція/оргазм у чоловіків, відсутність оргазму, еректильна дисфункція (імпотенція), порушення менструального циклу, пов’язані зі збільшенням нерегулярних кровотеч (наприклад, менорагія, метрорагія), патологічний оргазм у жінок; післяпологові кровотечі**.

Загальні порушення: астенія (втомленість), пропасниця, озноб.

* Про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії

венлафаксином або одразу після припинення терапії.

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

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. Зазвичай ці реакції слабкі або помірні і проходять самостійно, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими та/або тривалими. Тому рекомендується припиняти лікування венлафаксином, поступово зменшуючи дозу.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 або 5 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров’я народу».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Куликівська, будинок 41.