ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАФАКСИН® XR АСІНО

(LAFAXIN XR ACINO)

Склад:

діюча речовина: венлафаксину гідрохлорид;

1 таблетка містить венлафаксину гідрохлориду 169,70 мг, що еквівалентно венлафаксину основі 150 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, дигідрат; гіпромелоза К-100; поліакрилатна дисперсія 30 %; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

оболонка: полівінілацетатна дисперсія 30 %, триетилцитрат, щеплений сополімер макроголу полівінілового спирту, тальк, віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті оболонкою, крапчасті, від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Код АТХ N06A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Вважається, що антидепресивний механізм дії венлафаксину на людину пов’язаний зі збільшенням активності нейромедіаторів у центральній нервовій системі. Доклінічні дослідження показали, що венлафаксин та його основний метаболіт О-десметилвенлафаксин (ОДВ) є інгібіторами зворотного нейронного захоплення серотоніну та норадреналіну. Крім того, венлафаксин слабо пригнічує зворотне захоплення дофаміну. Венлафаксин та його активний метаболіт знижують β-адренергічні реакції при одноразовому введенні (одноразова доза) і при тривалому застосуванні. Венлафаксин та ОДВ дуже схожі щодо їх загального впливу на зворотне захоплення нейромедіаторів і зв’язування з рецепторами.

У мозку гризунів венлафаксин практично не виявляє спорідненості до мускаринових, холінергічних, H_1-гістамінергічних або α_1-адренергічних рецепторів *in vitro*. Фармакологічна активність цих рецепторів може перешкоджати різноманітним побічним ефектам, які спостерігаються при застосуванні інших антидепресантів, наприклад антихолінергічні, седативні та серцево-судинні побічні ефекти.

Венлафаксин не інгібує моноамінооксидазу (МАО).

Дослідження *in vitro* показали, що венлафаксин практично не має спорідненості з рецепторами, чутливими до опіатів або бензодіазепінів.

Клінічна ефективність та безпека.

Великі депресивні епізоди. Ефективність венлафаксину швидкого вивільнення під час лікування великих депресивних епізодів була підтверджена у п’яти рандомізованих, подвійно сліпих, плацебоконтрольованих короткочасних дослідженнях застосування дози 375 мг на добу, що тривали від 4 до 6 тижнів. Ефективність венлафаксину пролонгованої дії для лікування великих депресивних епізодів була підтверджена у двох короткочасних плацебоконтрольованих дослідженнях тривалістю 8 та 12 тижнів із застосуванням доз у діапазоні від 75 до 225 мг на добу.

У довгостроковому дослідженні дорослі амбулаторні пацієнти, які застосовували у 8-тижневому відкритому дослідженні венлафаксин пролонгованої дії (75, 150 або 225 мг), отримували випадковим чином ту саму дозу венлафаксину пролонгованої дії або плацебо та спостерігалися протягом 26 тижнів щодо рецидиву.

У другому довгостроковому дослідженні було підтверджено ефективність венлафаксину в профілактиці рецидиву депресивних епізодів протягом 12 місяців у плацебоконтрольованому подвійно сліпому клінічному дослідженні у дорослих амбулаторних пацієнтів із рецидивами великих депресивних епізодів, які при попередньому депресивному епізоді отримували венлафаксин (від 100 до 200 мг на добу, розділених на 2 прийоми на добу).

Генералізовані тривожні розлади. Ефективність венлафаксину пролонгованої дії для лікування генералізованого тривожного розладу було підтверджено у двох 8-тижневих плацебоконтрольованих дослідженнях із фіксованою дозою (від 75 до 225 мг на добу), 6-місячному плацебоконтрольованому дослідженні з фіксованою дозою (від 75 до 225 мг на добу) та 6-місячному плацебоконтрольованому дослідженні з гнучким дозуванням (37,5 мг, 75 мг та 150 мг на добу) у дорослих амбулаторних пацієнтів.

У той час як існували докази переваги над плацебо навіть для дози 37,5 мг на добу, ця доза не була такою стабільно ефективною, як більші дози.

Соціальні тривожні розлади. Ефективність венлафаксину пролонгованої дії для лікування соціального тривожного розладу було доведено в чотирьох подвійно сліпих, 12-тижневих, багатоцентрових плацебоконтрольованих дослідженнях із порівнянням у паралельних групах із гнучким дозуванням та подвійно сліпому, 6-місячному, плацебоконтрольованому дослідженні з порівнянням у паралельних групах із фіксованим/гнучким дозуванням у дорослих амбулаторних пацієнтів. Пацієнти отримували дози в діапазоні від 75 до 225 мг на добу. У 6-місячному дослідженні доказів більшої ефективності у групі з дозуванням 150–225 мг на добу порівняно з групою 75 мг на добу не було.

Панічні розлади. Ефективність венлафаксину пролонгованої дії у лікуванні панічних розладів

було підтверджено у двох подвійно сліпих, 12-тижневих, багатоцентрових, плацебоконтрольованих дослідженнях у дорослих амбулаторних пацієнтів із панічним розладом з агорафобією чи без неї. Початкова доза у дослідженнях при панічних розладах становила 37,5 мг на добу протягом 7 днів. Потім пацієнти отримували фіксовані дози 75 або 150 мг на добу в одному дослідженні та 75 або 225 мг на добу в іншому дослідженні.

Крім того, ефективність було підтверджено у подвійно сліпому, плацебоконтрольованому тривалому дослідженні довгострокової безпеки, ефективності та профілактики рецидивів із порівнянням у паралельних групах серед дорослих амбулаторних пацієнтів, які проходили відкрите лікування. Пацієнти продовжували отримувати ту саму дозу венлафаксину пролонгованої дії, яку застосовували наприкінці відкритої фази (75, 150 або 225 мг).

Електрофізіологія серця. У масштабному дослідженні QT у здорових добровольців із застосуванням дози 450 мг на добу, вищої за лікувальну (по 225 мг двічі на добу), венлафаксин не подовжував інтервалу QT до клінічно значущої величини. Проте після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT / виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует» та вентрикулярні аритмії, особливо у разі передозування або за наявності у пацієнта інших факторів ризику (див. розділи «Особливості застосування», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Венлафаксин екстенсивно метаболізується, в основному, до активного метаболіту О-десметилвенлафаксину (ОДВ). Середні значення ± СВ (стандартне відхилення) для періоду напіввиведення венлафаксину та ОДВ із плазми крові становлять 5 ± 2 год та 11 ± 2 год відповідно. Рівноважні концентрації венлафаксину та ОДВ досягаються протягом 3 днів перорального багаторазового застосування препарату. Венлафаксин та ОДВ демонструють лінійну кінетику в діапазоні доз від 75 мг до 450 мг на добу.

Всмоктування. Після перорального прийому одноразової дози венлафаксину швидкого вивільнення абсорбується майже 92 % венлафаксину. Абсолютна біодоступність становить 40–45 %, що пов’язано з пресистемним метаболізмом. Після застосування венлафаксину швидкого вивільнення максимальна концентрація венлафаксину й ОДВ у плазмі крові досягається протягом 2 і 3 годин відповідно. Після прийому дози венлафаксину пролонгованого вивільнення максимальні концентрації венлафаксину й ОДВ у плазмі крові досягаються протягом 5,5 і 9 годин відповідно. Якщо однакові дози венлафаксину застосовуються або як таблетка зі швидким вивільненням, або як таблетка пролонгованої дії, венлафаксин пролонгованої дії забезпечує меншу швидкість, але такий самий об’єм всмоктування, як і таблетка зі швидким вивільненням. Прийом їжі на біодоступність венлафаксину та ОДВ не впливає.

Розподіл. Венлафаксин і ОДВ при застосуванні препарату в терапевтичних концентраціях мінімально зв’язуються з білками плазми крові людини (27 % і 30 % відповідно). Об’єм розподілу венлафаксину в рівноважному стані становить 4,4 ± 1,6 л/кг після внутрішньовенного введення препарату.

Біотрансформація. Венлафаксин екстенсивно метаболізується в печінці. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показують, що венлафаксин біотрансформується за участю ферменту CYP2D6 з утворенням свого основного активного метаболіту ОДВ. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показують, що венлафаксин метаболізується за участю ферменту CYP3A4 з утворенням свого

другорядного, менш активного метаболіту N-десметилвенлафаксину. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що сам венлафаксин є слабким інгібітором CYP2D6. Венлафаксин не пригнічував CYP1A2, CYP2C9 та CYP3A4.

Виведення. Венлафаксин та його метаболіти виводяться головним чином нирками. Приблизно 87 % від дози венлафаксину виводиться із сечею протягом 48 годин у вигляді або венлафаксину в незміненому вигляді (5 %), некон'югованого ОДВ (29 %), кон'югованого ОДВ (26 %) або інших другорядних неактивних метаболітів (27 %). Середні значення ± СВ кліренсу венлафаксину та ОДВ в рівноважному стані в плазмі крові становлять 1,3 ± 0,6 л/год/кг та 0,4 ± 0,2 л/год/кг відповідно.

Окремі групи пацієнтів

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

Швидкі/повільні метаболізатори ізоферменту CYP2D6. Концентрації венлафаксину в плазмі крові у повільних метаболізаторів CYP2D6 вищі, ніж у швидких метаболізаторів. Оскільки загальна експозиція (AUC) венлафаксину та ОДВ аналогічна у повільних і швидких метаболізаторів, немає необхідності у різних режимах дозування венлафаксину для цих двох груп пацієнтів.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки класу А за класифікацією Чайлда — П'ю (порушення функції печінки легкого ступеня) та класу В за класифікацією Чайлда — П'ю (порушення функції печінки помірного ступеня) період напіввиведення венлафаксину та ОДВ був подовжений порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Кліренс венлафаксину та ОДВ при пероральному застосуванні препарату був знижений. Відзначався великий ступінь варіабельності цих показників у пацієнтів. Дані щодо застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня обмежені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, період напіввиведення венлафаксину був подовжений приблизно на 180 %, а кліренс скоротився приблизно на 57 % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, тоді як період напіввиведення ОДВ був подовжений приблизно на 142 %, а кліренс скоротився приблизно на 56 %. Пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня та пацієнтам, яким потрібен гемодіаліз, необхідна корекція дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування великих депресивних епізодів.
- Профілактика рецидивів великих депресивних епізодів.
- Лікування генералізованих тривожних розладів.

- Лікування соціального тривожного розладу (соціальної фобії).
- Лікування панічного розладу з або без агорафобії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Одночасне лікування необоротними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) протипоказано через ризик розвитку серотонінового синдрому з такими симптомами, як збудження, тремор та гіпертермія. Венлафаксин не можна починати застосовувати принаймні протягом 14 днів після припинення лікування необоротними інгібіторами МАО. Прийом венлафаксину необхідно припинити щонайменше за 7 днів до початку лікування необоротним ІМАО (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО)

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. Застосування венлафаксину слід припинити принаймні за 7 днів до початку лікування необоротним неселективним інгібітором МАО (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Оборотні неселективні інгібітори МАО (лінезолід)

Одночасне застосування антибіотика лінезолід (слабкий оборотний неселективний інгібітор МАО) з венлафаксином протипоказано (див. розділ «Особливості застосування»).

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, припливи жару, запаморочення і гіпертермію з ознаками, подібними до злоякісного нейролептичного синдрому, судоми і летальний наслідок.

Серотоніновий синдром

Як і при застосуванні інших серотонінергічних засобів, під час лікування венлафаксином може розвинутися серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан; зокрема при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які впливають на серотонінергічну нейромедіаторну систему (включаючи триптан, СІЗЗС [селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну], СІЗЗСН [селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну], трициклічні антидепресанти, амфетамін, літій, сибутрамін, препарати звіробою *[Hypericum perforatum]*, опіоїди [наприклад, фентаніл та його аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон, пентазоцин, бупренорфін і комбінація бупренорфін/налоксон]), з лікарськими засобами, які порушують метаболізм серотоніну (наприклад, інгібітори МАО, такі як метиленовий синій), або з попередниками серотоніну (наприклад, з добавками триптофану), з антипсихотичними препаратами чи іншими антагоністами дофаміну (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо з клінічного погляду одночасне лікування венлафаксином і СІЗЗС, СІЗЗСН або антагоністом рецепторів серотоніну (триптаном) є необхідним, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та в разі збільшення дози. Одночасне застосування венлафаксину і попередників серотоніну (наприклад, добавки триптофану) не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Засоби, що впливають на ЦНС

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

Етанол

Пацієнтам слід рекомендувати уникати вживання алкоголю, враховуючи його вплив на ЦНС і потенційне клінічне погіршення психічних розладів, а також можливість розвитку несприятливої взаємодії з венлафаксином, включаючи пригнічувальну дію на ЦНС.

Засоби, що подовжують інтервал QT

Ризик подовження інтервалу QTc та/або шлуночкової аритмії (наприклад, тахікардія типу «пірует») зростає в разі одночасного застосування з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QTc. Тому слід уникати одночасного застосування таких лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

До них належать такі класи лікарських засобів:

- антиаритмічні засоби класу Ia та III (наприклад, хінідин, аміодарон, соталол, дофетилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіоридазин);

- деякі макроліди (наприклад, еритроміцин);

- деякі антигістамінні засоби;

- деякі хінолонові антибіотики (наприклад, моксифлоксацин).

Цей список є неповним. Слід уникати комбінації з іншими окремими препаратами, які здатні значно подовжувати QT-інтервал.

Вплив інших лікарських засобів на венлафаксин

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4)

Дослідження фармакокінетики кетоконазолу у швидких метаболізаторів (ШМ) і повільних метаболізаторів (ПМ) CYP2D6 продемонструвало збільшення AUC венлафаксину (70 % і 21 % у ПМ і ШМ CYP2D відповідно) та ОДВ (33 % і 23 % у ПМ і ШМ CYP2D6 відповідно) після застосування кетоконазолу. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 (наприклад, атазанавіру, кларитроміцину, індинавіру, ітраконазолу, вориконазолу, позаконазолу, кетоконазолу, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину) і венлафаксину може підвищити рівень венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні інгібітора CYP3A4 і венлафаксину.

Вплив венлафаксину на інші лікарські засоби

Літій

При одночасному застосуванні венлафаксину і літію може виникнути серотоніновий синдром (див. «Серотоніновий синдром» нижче).

Діазепам

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

Іміпрамін

Венлафаксин не впливає на фармакокінетику іміпраміну та 2-гідроксиіміпраміну. Спостерігалося дозозалежне збільшення AUC 2-гідроксидезіпраміну у 2,5–4,5 раза при застосуванні венлафаксину в дозі 75–150 мг на добу. Іміпрамін не впливав на фармакокінетику венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. При супутньому застосуванні венлафаксину й іміпраміну слід дотримуватися обережності.

Галоперидол

Результати фармакокінетичного дослідження застосування венлафаксину з галоперидолом показали 42 % зменшення загального кліренсу при пероральному прийомі, 70 % збільшення показника AUC, 88 % збільшення показника C_{max}, але період напіввиведення галоперидолу залишився без змін. Це варто враховувати, якщо пацієнт отримує супутнє лікування препаратами галоперидол і венлафаксин. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Рисперидон

Венлафаксин збільшував показник AUC рисперидону на 50 %, але істотно не змінював фармакокінетичний профіль загального активного компонента (рисперидон 9-гідроксирисперидон). Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Метопролол

Одночасне застосування венлафаксину і метопрололу здоровим добровольцям у дослідженні фармакокінетичних взаємодій призвело до підвищення концентрацій метопрололу в плазмі крові приблизно на 30–40 % без зміни концентрацій в плазмі крові його активного метаболіту альфа-гідроксиметопрололу. Клінічна значущість цих даних для пацієнтів з підвищеною чутливістю невідома. Метопролол не змінював фармакокінетичний профіль венлафаксину або його активного метаболіту О-десметилвенлафаксину. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні венлафаксину і метопрололу.

Індинавір

Дані фармакокінетичного дослідження із застосуванням індинавіру показали 28 % зменшення показника AUC та 36 % зменшення показника C_{max} індинавіру. Індинавір не впливав на фармакокінетику венлафаксину і О-десметилвенлафаксину. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Лікарські засоби, що метаболізуються під дією ізоферментів цитохрому Р450

Дослідження *in vivo* показують, що венлафаксин є відносно слабким інгібітором CYP2D6. Венлафаксин не інгібує *in vivo* CYP3A4 (алпразолам та карбамазепін), CYP1A2 (кофеїн) і CYP2C9 (толбутамід) або CYP2C19 (діазепам).

Пероральні контрацептиви

У постмаркетинговий період повідомлялося про небажану вагітність у жінок, які застосовували пероральні контрацептиви під час лікування венлафаксином. Немає чітких доказів того, що випадки вагітності були спричинені взаємодією з венлафаксином. Дослідження взаємодії з гормональними контрацептивами не проводилися.

Особливості застосування.

Передозування

Пацієнтам слід рекомендувати уникати вживання алкоголю, враховуючи його вплив на ЦНС і потенційне клінічне погіршення психічних розладів, а також можливість розвитку несприятливої взаємодії з венлафаксином, включаючи пригнічувальну дію на ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлялося про передозування венлафаксину переважно у комбінації з алкоголем та/або іншими лікарськими засобами, включаючи випадки з летальним наслідком (див. розділ «Передозування»).

Призначення венлафаксину слід проводити у найменшій дозі відповідно до належного контролю за станом пацієнта з метою зменшення ризику передозування (див. розділ «Передозування»).

Суїцид / суїцидальні думки або погіршення клінічного стану

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, завдання собі шкоди і спроб самогубства (суїцидальних дій). 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 їхнього стану. Загальний досвід лікування антидепресантами показує, що ризик суїциду підвищується на ранніх етапах одужання.

Інші психічні розлади, при яких призначають венлафаксин, також характеризуються підвищеним ризиком суїцидальних станів. Крім того, ці стани можуть виникати одночасно з депресивним захворюванням (великі депресивні епізоди). Тому при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід вживати таких самих запобіжних заходів, як при лікуванні пацієнтів із великим депресивним розладом.

Пацієнти з суїцидальними діями в анамнезі, а також пацієнти з вираженим ступенем суїцидального мислення ще до початку лікування мають більш високий ризик виникнення думок про самогубство або спроб самогубства. Тому такі пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом під час лікування. Метааналіз плацебоконтрольованих клінічних досліджень щодо застосування антидепресантів у дорослих із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Ретельний нагляд за пацієнтами, особливо за пацієнтами з високим ризиком, повинен супроводжувати медикаментозну терапію, особливо на початку лікування та після зміни дози. Пацієнтів (і осіб, які доглядають за пацієнтами) слід попередити про необхідність моніторингу стану стосовно появи клінічного погіршення, суїцидальної поведінки чи думок та незвичайних змін у поведінці. У разі виникнення подібних симптомів слід негайно звернутися за медичною допомогою.

Діти та підлітки

Лафаксин® XR Асіно не слід застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років. Суїцидальні форми поведінки (спроба самогубства та суїцидальні думки) і ворожість (переважно агресивність, опозиційно-протестна поведінка та злість) частіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у дітей та підлітків, які лікувалися антидепресантами, ніж у дітей та підлітків, які отримували плацебо. Якщо з клінічного погляду лікування необхідне, стан пацієнта слід ретельно контролювати щодо появи суїцидальних симптомів. Крім того, відсутні довгострокові дані щодо безпеки для дітей та підлітків з огляду на ріст, статеве дозрівання, а також когнітивний та поведінковий розвиток.

Серотоніновий синдром

Як і при застосуванні інших серотонергічних засобів, при лікуванні венлафаксином може виникнути серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан, особливо при одночасному застосуванні з іншими засобами, які можуть впливати на серотонінергічні нейромедіатори (в тому числі триптани, СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічні антидепресанти, амфетамін, літій, сибутрамін, звіробій *[Hypericum perforatum]*, опіоїди [наприклад, фентаніл та

його аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон, пентазоцин, бупренорфін і комбінація бупренорфін/налоксон]), з лікарськими засобами, що порушують метаболізм серотоніну (наприклад, ІМАО, такі як метиленовий синій), з попередниками серотоніну (наприклад, добавки триптофану) або з нейролептиками чи іншими антагоністами дофаміну (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану (наприклад, збудження, галюцинації, кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові порушення (наприклад, гіперрефлексія, порушення координації) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нудота, блювання, діарея). Серотоніновий синдром у найважчій формі може нагадувати злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), який включає гіпертермію, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність із можливими швидкими коливаннями життєвих показників та зміною психічного стану.

Якщо супутнє лікування венлафаксином і іншими засобами, які можуть впливати на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за станом пацієнта, особливо на початку лікування та при збільшенні дози.

Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (наприклад, добавками триптофану) не рекомендоване.

Закритокутова глаукома

При застосуванні венлафаксину може виникати мідріаз. Тому рекомендується ретельно наглядати за станом пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком розвитку гострої закритокутової глаукоми.

Артеріальний тиск

При застосуванні венлафаксину часто повідомлялося про дозозалежне підвищення артеріального тиску. У кількох випадках протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про сильне підвищення артеріального тиску, що потребує негайного лікування. Необхідно ретельно спостерігати за параметрами артеріального тиску в усіх пацієнтів і до початку лікування венлафаксином нормалізувати артеріальний тиск. Артеріальний тиск рекомендується вимірювати періодично — на початку лікування і після підвищення дози. Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам, у яких основне захворювання могло бути спричинено підвищенням артеріального тиску, наприклад пацієнтам із порушеннями функції серця.

Частота серцевих скорочень

Може зростати частота серцевих скорочень, особливо при застосуванні високих доз препарату. Пацієнтам, загальний стан яких може залежати від частоти серцевих скорочень, слід бути обережними.

Захворювання серця та ризик аритмії

Венлафаксин не оцінювався у пацієнтів з недавно перенесеним інфарктом міокарда або нестабільною хворобою серця. Тому цим пацієнтам слід застосовувати препарат з обережністю.

Під час постмаркетингового застосування венлафаксину повідомлялося про випадки подовження інтервалу QTc, шлуночкової тахікардії типу «пірует», шлуночкової тахікардії та летальних порушень серцевого ритму, особливо при передозуванні або за наявності у пацієнта інших факторів ризику. Перш ніж призначати венлафаксин пацієнтам із високим ризиком виникнення серйозної аритмії серця або подовження інтервалу QTc, слід врахувати співвідношення ризику і користі (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Судоми

При терапії венлафаксином можуть виникнути судоми. Як і всі антидепресанти, венлафаксин слід призначати з обережністю пацієнтам із судомами в анамнезі, а також слід ретельно спостерігати за станом таких пацієнтів. При розвитку судом у пацієнта застосування препарату слід припинити.

Гіпонатріємія

При застосуванні венлафаксину може розвиватися гіпонатріємія та/або синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ). Ці явища найчастіше спостерігалися у пацієнтів з гіповолемією або зневодненням. Пацієнти літнього віку, а також пацієнти, які приймають діуретики, або пацієнти зі зневодненням з інших причин мають підвищений ризик розвитку гіпонатріємії.

Аномальні кровотечі

Лікарські засоби, які пригнічують захоплення серотоніну, можуть призводити до зниження функції тромбоцитів. Кровотечі, пов’язані із застосуванням СІЗЗС та СІЗЗСН, варіювали від екхімозів, гематом, носових кровотеч та петехій до шлунково-кишкових і небезпечних для життя кровотеч. СІЗЗС/СІЗЗСН, включаючи венлафаксин, підвищують ризик виникнення післяпологової кровотечі (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які застосовують венлафаксин, ризик кровотеч підвищений. Тому пацієнтам, схильним до кровотеч, включаючи пацієнтів, які приймають антикоагулянти або інгібітори функції тромбоцитів, венлафаксин слід застосовувати з обережністю, як і інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Холестерин сироватки крові

Клінічно значуще підвищення рівня холестерину в сироватці крові було зареєстровано у 5,3 % пацієнтів, які отримували венлафаксин, та у 0,0 % пацієнтів, які отримували плацебо в плацебоконтрольованих дослідженнях протягом щонайменше 3 місяців. При тривалому лікуванні необхідно вимірювати рівень холестерину в сироватці крові.

Одночасне застосування з лікарськими 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 і лікарських засобів для зниження маси тіла. Венлафаксин не показаний для зниження маси, у тому числі при застосуванні його у комбінації з іншими

лікарськими засобами.

Манія/гіпоманія

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

Агресія

У деяких 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 з обережністю призначати пацієнтам з агресією в анамнезі.

Симптоми відміни після припинення лікування

Відомо, що при застосуванні антидепресантів виникають симптоми відміни; іноді такі симптоми можуть бути тривалими та важкими. У разі зміни режиму дозування венлафаксину або припинення його прийому у пацієнтів спостерігалися суїцид / суїцидальні думки та агресія. Таким чином, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом при зниженні дози або під час припинення лікування (див. вище у цьому розділі «Суїцид / суїцидальні думки або погіршення клінічного стану» та «Агресія»). Симптоми відміни часто виникають після закінчення лікування, особливо якщо лікування припиняється раптово (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях побічні ефекти після припинення лікування (під час та після зменшення дози) спостерігалися приблизно у 31 % пацієнтів, які отримували венлафаксин, та у 17 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Ризик появи симптомів відміни може залежати від кількох факторів, у тому числі від тривалості лікування, дози та швидкості зменшення 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, погіршення зору та підвищення артеріального тиску є найпоширенішими реакціями відміни, про які повідомлялося. В основному зазначені симптоми є легкими або помірними, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Зазвичай вони виникають протягом перших днів після припинення лікування, але у дуже рідкісних випадках такі симптоми спостерігалися у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози. Як правило, ці симптоми проходять самостійно і зазвичай зникають протягом 2 тижнів. У деяких людей вони можуть тривати довше (2–3 місяці і більше). Тому при припиненні лікування рекомендується поступово зменшувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців, залежно від потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У деяких пацієнтів припинення лікування може тривати щонайменше кілька місяців.

Сексуальна дисфункція

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН) можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Були повідомлення про тривалу сексуальну дисфункцію, коли симптоми не зникали, незважаючи на припинення прийому СІЗЗСН.

Акатизія / психомоторне занепокоєння

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

Сухість у роті

Сухість у роті виникала у 10 % пацієнтів, які отримували лікування венлафаксином. Сухість збільшує ризик карієсу, тому 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.

Вплив на лабораторні дослідження

Повідомлялося про хибнопозитивні результати тестів на фенциклідин (PCP) та амфетамін в імунологічних дослідженнях сечі пацієнтів, які застосовували венлафаксин. Причиною цього є недостатня специфічність імунологічних тестів. Такі хибнопозитивні результати тесту можна очікувати через декілька днів після припинення терапії венлафаксином. Підтвердні дослідження, наприклад газова хроматографія/мас-спектрометрія, дозволяють відрізнити венлафаксин від PCP та амфетаміну.

Натрій

Одна із допоміжних речовин — полівінілацетатна дисперсія 30 % — містить натрій. Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Даних щодо застосування венлафаксину вагітним жінкам недостатньо.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий. Венлафаксин слід застосовувати вагітним жінкам, лише якщо очікувана користь перевищує можливий ризик.

Як і у випадку з іншими СІЗЗС/СІЗЗСН, абстинентний синдром може виникати у новонароджених, якщо венлафаксин застосовувався до пологів або незадовго до них. У деяких новонароджених, які зазнали впливу венлафаксину наприкінці третього триместру, виникли ускладнення, що потребували годування через зонд, підтримки самостійного дихання або тривалого перебування в лікарні. Такі ускладнення можуть виникнути безпосередньо після пологів.

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (майже у 2 рази) післяпологової кровотечі в результаті впливу СІЗЗС/СІЗЗСН впродовж місяця до народження дитини (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що застосування СІЗЗС під час вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, збільшує ризик виникнення первинної легеневої гіпертензії у новонародженого (ПЛГН, яку також називають персистувальною легеневою гіпертензією новонароджених). Хоча дослідження з вивчення зв'язку ПЛГН із застосуванням ІЗЗНС не проводилися, цей ризик при застосуванні венлафаксину виключати не можна з огляду на відповідний механізм дії (інгібування зворотного захоплення серотоніну).

Якщо жінка застосовувала СІЗЗС/СІЗЗНС на пізніх термінах вагітності, у новонародженого можуть спостерігатися такі симптоми: дратівливість, тремор, м'язова гіпотонія, непогамовний плач та труднощі під час смоктання грудей матері або труднощі із засинанням. Ці симптоми можуть виникнути на фоні серотонінергічних ефектів або симптомів впливу препарату. Здебільшого ці ускладнення спостерігаються безпосередньо після народження або протягом доби.

Лактація. Венлафаксин та його активний метаболіт О-десметилвенлафаксин виділяються у грудне молоко. У постмаркетинговий період застосування препарату у немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні, 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 вигодовуванні, виключати не можна. Отже, рішення припинити/продовжити грудне вигодовування дитини або продовжити/припинити лікування препаратом Лафаксин® XR Асіно потрібно приймати з урахуванням переваг грудного вигодовування для дитини і користі лікування препаратом Лафаксин® XR Асіно для матері.

Фертильність. Зниження фертильності спостерігалося в дослідженні, в якому як самці, так і самки щурів зазнавали впливу О-десметилвенлафаксину. Значущість цих даних для людини невідома.

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

Будь-який психоактивний препарат може порушувати здатність приймати рішення, мислити або виконувати рухові функції. Тому пацієнтів, які отримують венлафаксин, потрібно попередити про зниження їхньої здатності керувати автотранспортом або працювати з небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Великі депресивні епізоди

Рекомендована початкова доза венлафаксину пролонгованої дії становить 75 мг один раз на добу. Для пацієнтів, у яких початкова доза 75 мг на добу є неефективною, може бути корисним підвищення дози до максимальної — 375 мг на добу. Підвищення дози слід проводити з інтервалом 2 тижні і більше. Якщо є клінічні показання, у тяжчих випадках дозу можна підвищувати з коротшими інтервалами, але не менше ніж 4 дні.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози потрібно здійснювати

лише після оцінки клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно застосовувати найнижчу ефективну дозу.

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 ВДЕ, дорівнює дозі, яку застосовують для лікування звичайного епізоду депресії.

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

Генералізовані тривожні розлади

Рекомендована початкова доза венлафаксину пролонгованої дії становить 75 мг один раз на добу. Для пацієнтів, у яких початкова доза 75 мг на добу є неефективною, може бути корисним підвищення дози до максимальної — 225 мг на добу. Підвищення дози слід проводити з інтервалом 2 тижні і більше.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози потрібно здійснювати лише після оцінки клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Лікування пацієнтів потребує досить тривалого часу, зазвичай декількох місяців і більше. Ефективність лікування слід регулярно переоцінювати залежно від конкретного випадку.

Соціальні тривожні розлади

Рекомендована початкова доза венлафаксину пролонгованої дії становить 75 мг один раз на добу. Жодних підтверджень того, що більш високі дози дають додаткову користь, немає.

Для пацієнтів, у яких початкова доза 75 мг на добу є неефективною, може бути корисним підвищення дози до максимальної — 225 мг на добу. Підвищення дози слід проводити з інтервалом 2 тижні і більше.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози потрібно здійснювати лише після оцінки клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Лікування пацієнтів потребує досить тривалого часу, зазвичай декількох місяців і більше. Ефективність лікування слід регулярно переоцінювати залежно від конкретного випадку.

Панічні розлади

Рекомендовано застосовувати добову дозу 37,5 мг венлафаксину пролонгованої дії протягом 7 днів. Після цього необхідно збільшити дозу до 75 мг на добу. Для пацієнтів, у яких початкова доза 75 мг на добу є неефективною, може бути корисним підвищення дози до максимальної — 225 мг на добу. Підвищення дози слід проводити з інтервалом 2 тижні і більше.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози потрібно здійснювати лише після оцінки клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Лікування пацієнтів потребує досить тривалого часу, зазвичай декількох місяців і більше. Ефективність лікування слід регулярно переоцінювати залежно від конкретного випадку.

Пацієнти похилого віку

Коригування дози венлафаксину залежно від віку не потрібно. Проте лікування пацієнтів похилого віку слід здійснювати з обережністю (наприклад, у зв'язку з можливими порушеннями функції нирок, імовірністю зміни чутливості та афінності нейромедіаторів, що відбувається з віком). Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, а при підвищенні дози пацієнти повинні перебувати під пильним медичним наглядом.

Пацієнти з порушенням функцій печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня тяжкості, як правило, слід розглянути доцільність зменшення дози на 50 %. Однак, враховуючи міжсуб'єктну варіабельність кліренсу, до підбору дози бажано 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.

Пацієнти з порушенням функцій нирок

Хоча пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 30–70 мл/хв коригування дози не потрібне, у кожному разі слід бути обережними. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, і пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв) рекомендується зменшити дозу на 50 %. Враховуючи міжсуб'єктну варіабельність кліренсу у таких пацієнтів, до підбору дози бажано підходити індивідуально.

Синдром відміни після припинення застосування венлафаксину

Слід уникати раптового припинення лікування венлафаксином. Після припинення лікування рекомендується поступове зниження дози протягом 1–2 тижнів, щоб зменшити ризик розвитку синдрому відміни (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Проте час, необхідний для зниження дози, та величина, на яку слід зменшити дозу, можуть залежати від дози, тривалості терапії та окремого пацієнта. Для деяких пацієнтів може бути потрібна вкрай поступова відміна препарату, що триватиме щонайменше декілька місяців. Якщо після зниження дози або призупинення лікування виникають симптоми непереносимості, потрібно розглянути можливість повернення до раніше призначеної дози. Надалі лікар може продовжувати знижувати дозу, але повільніше.

Спосіб застосування

Рекомендується приймати таблетки пролонгованої дії приблизно в один і той самий час щодня під час їди. Таблетки пролонгованої дії слід ковтати цілими, запиваючи рідиною. Таблетки не можна ділити, подрібнювати, жувати чи розчиняти.

Пацієнти, які отримують венлафаксин в таблетках з негайним вивільненням, можуть бути переведені на таблетки венлафаксину з пролонгованим вивільненням у найближчій еквівалентній добовій дозі. Наприклад, таблетки зі швидким вивільненням венлафаксину 37,5 мг двічі на добу можна замінити на таблетки пролонгованої дії 75 мг один раз на добу. Може знадобитися коригування дози на індивідуальній основі.

Діти та підлітки

Венлафаксин не рекомендується застосовувати дітям та підліткам.

Контрольовані клінічні дослідження у дітей та підлітків із великим депресивним розладом не продемонстрували ефективності і не підтвердили доцільності застосування венлафаксину цій віковій категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Безпека й ефективність застосування венлафаксину за іншими показаннями у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені.

Передозування.
У постмаркетинговий період повідомлялося про передозування венлафаксину, головним чином, у зв'язку з прийомом алкоголю та/або інших препаратів, включаючи випадки з летальним наслідком. Найбільш поширені явища при передозуванні включають тахікардію, зміни рівня свідомості (від сонливості до коми), мідріаз, судоми та блювання. Інші явища, про які повідомлялося, включають зміни показників на електрокардіограмі (наприклад, подовження інтервалу QT, QRS, блокада ніжок пучка Гіса [див. розділ «Фармакологічні властивості»]), шлуночкову тахікардію, брадикардію, артеріальну гіпотензію, гіпоглікемію, запаморочення, а також летальні випадки. Симптоми тяжкого отруєння можуть виникнути у дорослих після прийому приблизно 3 грамів венлафаксину.

В опублікованих ретроспективних дослідженнях повідомляється, що у разі передозування венлафаксину існує вищий ризик летального наслідку порівняно з СІЗЗС та менший ризик порівняно з трициклічними антидепресантами. Епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти, які лікувалися венлафаксином, більш схильні до самогубства, ніж пацієнти, які отримували СІЗЗС. Незрозуміло, якою мірою підвищений ризик летального результату може бути пов'язаний з токсичністю венлафаксину у разі передозування або з особливостями стану пацієнтів, які отримували венлафаксин.

Рекомендоване лікування

Тяжке отруєння може вимагати комплексного невідкладного лікування та спостереження. Тому, у разі підозри на передозування венлафаксином, рекомендується негайно звернутися до лікаря.

Рекомендуються звичайні підтримувальні та симптоматичні заходи. Необхідно контролювати серцевий ритм і показники життєво важливих функцій. Якщо є ризик аспірації, викликати блювання не рекомендується. Промивання шлунка може бути показано на ранніх стадіях або для пацієнтів із симптомами інтоксикації. Всмоктування діючої речовини також можна обмежити застосуванням активованого вугілля. Малоймовірно, що форсований діурез, діаліз, гемоперфузія та обмінне переливання крові принесуть користь пацієнту. Специфічні антидоти для венлафаксину не відомі.

Побічні реакції.

Побічними реакціями, про які в клінічних дослідженнях повідомляли дуже часто (> 1/10), були

нудота, сухість у роті, головний біль та пітливість (у тому числі нічна пітливість).

Далі наведено побічні реакції, впорядковані за системами органів, частотою виникнення та за зменшенням ступеня тяжкості в межах групи частоти.

Частота визначається як: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), рідко (> 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), невідомо (частоту неможливо оцінити за наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи: рідко — агранулоцитоз*, апластична анемія*, панцитопенія*, нейтропенія*; дуже рідко — тромбоцитопенія*.

З боку імунної системи: рідко — анафілактична реакція*.

З боку ендокринної системи: рідко — синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (АДГ)*; дуже рідко — підвищення рівня пролактину в крові*.

З боку обміну речовин та харчування: часто — зниження апетиту; рідко — гіпонатріємія*.

Психічні розлади: дуже часто — безсоння; часто — сплутаність свідомості*, деперсоналізація*, незвичні сновидіння, нервозність, зниження лібідо, збудження*, аноргазмія; нечасто — манія, гіпоманія, галюцинації, дереалізація, порушення оргазму, бруксизм*, апатія; рідко — делірій*; невідомо — суїцидальні думки та суїцидальна поведінка[a], агресія[b].

З боку нервової системи: дуже часто — головний біль[c]*, запаморочення, седація; часто — акатизія*, тремор, парестезія, дисгевзія; нечасто — синкопе, міоклонія, порушення рівноваги*, порушення координації*, дискінезія*; рідко — злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)*, серотоніновий синдром*, судоми, дистонія*; дуже рідко — пізня дискінезія*.

З боку органів зору: часто — порушення зору, порушення акомодації, в тому числі нечіткість зору, мідріаз; рідко – закритокутова глаукома*;

З боку органів слуху та лабіринту: часто — шум у вухах*; невідомо — запаморочення.

З боку серця: часто — тахікардія, пальпітація*; рідко — шлуночкова тахікардія типу «пірует»*, шлуночкова тахікардія*, фібриляція шлуночків, подовжений QT-інтервал*; невідомо — стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія такоцубо)*.

З боку судин: часто — підвищення артеріального тиску, припливи; нечасто — ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія*.

З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: часто — диспное*, позіхання; рідко — інтерстиціальне захворювання легенів*, легенева еозинофілія*.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто — нудота, сухість у роті, запор; часто — діарея*, блювання; нечасто — шлунково-кишкова кровотеча*; рідко — панкреатит*.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: нечасто — відхилення від норми показників функції печінки*; рідко — гепатит*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто — гіпергідроз* (у тому числі нічна

пітливість)*; часто — висип, свербіж*; нечасто — кропив’янка*, алопеція*, екхімоз, ангіоневротичний набряк*, реакції фоточутливості; рідко — синдром Стівенса — Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*.

З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини: часто — гіпертонус; рідко — рабдоміоліз*.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто — утруднене сечовипускання, затримка сечі, полакіурія*; нечасто — нетримання сечі*.

З боку репродуктивних органів та молочних залоз: часто — менорагія*, метрорагія* еректильна дисфункція[b], порушення еякуляції[b]; невідомо — післяпологова кровотеча*[d].

Загальні розлади та порушення в місці введення: часто — втома, астенія, озноб*; дуже рідко — кровоточивість слизових оболонок*.

Обстеження: часто — зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня холестерину; дуже рідко — подовжений час кровотечі*.

* Побічні реакції, виявлені в постмаркетинговий період.

[a] Повідомлялося про випадки суїцидальних думок або поведінки під час терапії венлафаксином чи невдовзі після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

[b] Див. розділ «Особливості застосування».

[c] В об’єднаних клінічних випробуваннях частота головного болю була подібна під час застосування венлафаксину і плацебо.

[d] Це явище стосується терапевтичного класу СІЗЗС/СІЗЗСН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

Діти.

Загалом профіль побічних ефектів венлафаксину (у плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях) у дітей та підлітків (віком від 6 до 17 років) був подібним до такого у дорослих. Як і у дорослих, спостерігалися зниження апетиту, зниження маси тіла, підвищення артеріального тиску та підвищення рівня холестерину (див. розділ «Особливості застосування»).

У педіатричних клінічних дослідженнях спостерігався такий побічний ефект, як суїцидальні думки. Багаторазово повідомлялося про ворожість і, особливо в разі великих депресивних розладів, про нанесення самоушкоджень.

Зокрема, у педіатричних пацієнтів спостерігалися такі побічні реакції: біль у животі, збудження, диспепсія, невелика шкірна кровотеча, носова кровотеча та міалгія.

Припинення лікування

Припинення лікування венлафаксином (особливо раптове) часто призводить до виникнення симптомів відміни. Найбільш часто повідомлялося про такі реакції: запаморочення, порушення чутливості (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння та напружений сон), збудження або тривога, нудота та/або блювання, тремор, запаморочення, головний біль, грипоподібний синдром, порушення зору та підвищення артеріального тиску. Як правило, ці симптоми були легкого чи помірного ступеня тяжкості та зникали самі по собі, однак у деяких пацієнтів вони могли бути тяжкими та/або тривалими. Тому доцільно поступово знижувати дозу, коли лікування венлафаксином більше не потрібне. Проте у разі зниження дози або під час припинення лікування у деяких пацієнтів спостерігалася сильна агресія та суїцидальні думки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою:

бульвар Вацлава Гавела, будинок 8, м. Київ, 03124, тел./факс: 38 044 281 2333.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дексель Фарма Технолоджиз Лтд. /

Dexcel Pharma Technologies Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. ХаКідма 10, Йокнеам, 2069200, Ізраїль /

10 HaKidma St., Yokne’am, 2069200, Israel