

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАФАКСИН® XR АСІНО

(LAFAXIN XR ACINO)

Склад:

діюча речовина: венлафаксину гідрохлорид;

1 таблетка містить венлафаксину гідрохлориду 84,85 мг, що еквівалентно венлафаксину основі 75 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза 2208, етилцелюлоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, оболонка (етилцелюлози водна дисперсія, дибутилсебацінат, гіпромелоза, макрогол 400.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: білі опуклі таблетки капсулоподібної форми, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Код АТХ N06A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм антидепресивної дії венлафаксину у людей вважається пов'язаним із його потенціюванням нейротрансмітерної активності в центральній нервовій системі (ЦНС). Доклінічні дослідження показали, що венлафаксин та його основний метаболіт О-десметилвенлафаксин (ОДВ) є інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН). Венлафаксин також слабо інгібує захоплення дофаміну. Венлафаксин та його активний метаболіт скорочують β -адренергічну реактивність після одноразового (прийому однієї дози) і тривалого застосування препарату. Венлафаксин та ОДВ дуже схожі за загальним впливом на нейротрансмітерне зворотне захоплення та зв'язування з рецепторами.

Венлафаксин майже не має спорідненості з мускариновими, холінергічними, H1-гістамінергічними та α 1-адренергічними рецепторами мозку щурів *in vitro*.

Фармакологічна дія цих рецепторів може бути пов'язана з різноманітними небажаними явищами, які спостерігаються при застосуванні інших антидепресантів, такими як антихолінергічні, седативні та небажані явища з боку серцево-судинної системи.

Венлафаксин не виявляє інгібуючої активності щодо моноаміноксидази (МАО).

У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що венлафаксин майже не має спорідненості з рецепторами, чутливими до опіатів або бензодіазепіну.

Клінічна ефективність та безпека

Великі депресивні епізоди

Ефективність застосування венлафаксину негайного вивільнення для лікування великих депресивних епізодів була доведена у п'яти рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих короткотривалих дослідженнях, які тривали від 4 до 6 тижнів, при застосуванні доз до 375 мг/добу. Ефективність застосування венлафаксину пролонгованого вивільнення для лікування великих депресивних епізодів була встановлена у двох плацебо-контрольованих короткотривалих дослідженнях, які тривали від 8 до 12 тижнів, при застосуванні доз від 75 до 225 мг/добу. У одному більш тривалому дослідженні дорослі амбулаторні пацієнти, у яких спостерігалася відповідь на венлафаксин протягом 8-тижневого відкритого дослідження при застосуванні венлафаксину пролонгованого вивільнення (75 мг, 150 мг або 225 мг), були рандомізовані у групи для продовження застосування венлафаксину у тій самій дозі або плацебо з періодом спостереження за можливим розвитком рецидиву протягом періоду до 26 тижнів.

У другому більш тривалому дослідженні ефективність застосування венлафаксину для попередження рецидивів депресивних епізодів протягом 12 місяців була встановлена у плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участі дорослих амбулаторних пацієнтів із рецидивуючими депресивними епізодами, які мали відповідь на лікування венлафаксином (100-200 мг/добу, при застосуванні 2 рази на добу) при попередньому епізоді депресії.

Генералізовані тривожні розлади

Ефективність застосування венлафаксину пролонгованого вивільнення для лікування генералізованих тривожних розладів (ГТР) була встановлена у двох плацебо-контрольованих дослідженнях із фіксованою дозою (75-225 мг/добу) тривалістю 8 тижнів, у одному плацебо-контрольованому дослідженні з фіксованою дозою (75-225 мг/добу) тривалістю 6 місяців, а також у одному плацебо-контрольованому дослідженні з варіабельною дозою (37,5 мг/добу, 75 мг/добу та 150 мг/добу) тривалістю 6 місяців у дорослих амбулаторних пацієнтів.

Незважаючи на наявність доказів щодо переваги порівняно з плацебо щодо застосування дози 37,5 мг/добу, зазначена доза не була настільки послідовно ефективною, як більш висока доза.

Соціальні тривожні розлади

Ефективність застосування венлафаксину пролонгованого вивільнення для лікування соціальних тривожних розладів була встановлена у чотирьох подвійних сліпих багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях з варіабельною дозою, які проводилися у паралельних групах протягом 12 тижнів, а також в одному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з фіксованою/варіабельною дозою, яке проводилося у паралельних групах протягом 6 місяців у дорослих амбулаторних пацієнтів. Пацієнти одержували дози лікарського засобу від 75 до 225 мг/добу. Не було виявлено доказів більшої ефективності препарату у групі застосування дози 150-225 мг/добу порівняно з групою застосування дози 75 мг/добу протягом 6 місяців дослідження.

Панічні розлади

Ефективність застосування венлафаксину пролонгованого вивільнення для лікування панічних розладів була встановлена у двох подвійних сліпих багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях протягом 12 тижнів у дорослих амбулаторних пацієнтів із панічними розладами, з або без агорафобії. Початкова доза препарату при лікуванні панічних розладів у дослідженнях становила 37,5 мг/добу протягом 7 днів. Після цього пацієнти одержували фіксовані дози 75 або 150 мг/добу у одному дослідженні та 75 або 225 мг/добу у іншому дослідженні. Ефективність була також встановлена в одному довготривалому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні довготривалої безпеки, ефективності та попередження рецидивів, яке проводилося у паралельних групах у дорослих амбулаторних пацієнтів, які відповіли на лікування у відкритому режимі. Пацієнти продовжували одержувати ту саму дозу венлафаксину пролонгованого вивільнення, яку вони приймали наприкінці відкритої фази (75 мг, 150 мг або 225 мг).

Серцева електрофізіологія

Відомо, що у спеціальному дослідженні QTc у здорових добровольців венлафаксин не подовжував інтервал QT у будь-якій клінічно значущій мірі при надтерапевтичній дозі 450 мг/добу (по 225 мг 2 рази на добу). Однак повідомлялося про випадки подовження QTc/TdP та шлуночкової аритмії, особливо при передозуванні або у пацієнтів з іншими факторами ризику подовження QTc/TdP (див. розділи «Особливості застосування», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Венлафаксин екстенсивно метаболізується, в основному до активного метаболіту ОДВ. Середні значення періоду напіввиведення $\pm$ стандартне відхилення (СВ) для венлафаксину та ОДВ із плазми крові становлять 5 ± 2 години та 11 ± 2 години відповідно. Рівноважні концентрації венлафаксину та ОДВ досягаються протягом 3 днів перорального багаторазового застосування препарату. Венлафаксин та ОДВ показують

лінійну кінетику в рамках діапазону доз від 75 до 450 мг/добу.

Абсорбція

Щонайменше 92 % венлафаксину поглинається після застосування одноразової пероральної дози венлафаксину негайного вивільнення. Абсолютна біодоступність становить 40–45 %, що пов'язано з пресистемним метаболізмом. Після прийому дози венлафаксину негайного вивільнення максимальна концентрація венлафаксину та ОДВ у плазмі крові спостерігаються через 2 і 3 години відповідно. Після прийому дози венлафаксину пролонгованого вивільнення пікова плазмова концентрація венлафаксину та ОДВ у плазмі крові досягаються протягом 5,5 і 9 годин відповідно. При застосуванні однакових щоденних доз венлафаксину негайного вивільнення або пролонгованого вивільнення форма дозування пролонгованого вивільнення забезпечує повільнішу швидкість поглинання при однаковому ступені поглинання порівняно з таблетками негайного вивільнення. Вживання їжі на біодоступність венлафаксину та ОДВ не впливає.

Розподіл

Венлафаксин та 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 $4,4 \pm 1,6$ л/кг після внутрішньовенного введення препарату.

Біотрансформація

Венлафаксин піддається екстенсивному печінковому метаболізму. 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* показують, що венлафаксин є слабким інгібітором ферменту CYP2D6. Венлафаксин не інгібував ізоферменти CYP1A2, CYP2C9 та CYP3A4.

Виведення

Венлафаксин та його метаболіти в основному виводяться 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 $\pm$ СВ кліренсу венлафаксину та ОДВ у рівноважному стані в плазмі крові становлять $1,3 \pm 0,6$ л/год/кг та $0,4 \pm 0,2$ л/год/кг відповідно.

Особливі популяції

Вік та стать

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

Швидкі/повільні метаболізатори ізоферменту CYP2D6

Концентрація венлафаксину в плазмі крові у повільних метаболізаторів CYP2D6 вища, ніж у швидких метаболізаторів. Оскільки загальна експозиція (AUC) венлафаксину та ОДВ аналогічна у повільних та швидких метаболізаторів, немає необхідності у різних режимах дозування венлафаксину для цих двох груп пацієнтів.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушеннями 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, при цьому відзначався великий ступінь варіабельності цих показників у пацієнтів. Дані щодо застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня обмежені.

Ниркова недостатність

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 із порушеннями 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.

Гіперчутливість до венлафаксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Супутнє лікування незворотними інгібіторами моноаміноксидази (інгібітори MAO) протипоказано через ризик розвитку серотонінового синдрому з такими симптомами, як

збудження, тремор та гіпертермія. Прийом венлафаксину не можна розпочинати протягом принаймні 14 днів після припинення лікування незворотними інгібіторами МАО.

Лікування венлафаксином необхідно припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії незворотними інгібіторами МАО.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори МАО

Незворотні неселективні інгібітори МАО

Венлафаксин не можна застосовувати у комбінації з незворотними неселективними інгібіторами МАО. Прийом венлафаксину не можна розпочинати протягом принаймні 14 днів після припинення лікування незворотними неселективними інгібіторами МАО. Лікування венлафаксином необхідно припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії незворотними неселективними інгібіторами МАО (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Зворотний селективний інгібітор МАО-А (мокlobемід)

Через ризик розвитку серотонінового синдрому не рекомендується комбіноване застосування венлафаксину із зворотними селективними інгібіторами МАО, такими як мокlobемід. Після завершення лікування зворотним інгібітором МАО може бути застосований коротший період відміни препарату (менше ніж 14 днів) до початку лікування венлафаксином. Рекомендується припинити застосування венлафаксину принаймні за 7 днів до початку лікування зворотним інгібітором МАО (див. розділ «Особливості застосування»).

Зворотний неселективний інгібітор МАО (лінезолід)

Антибіотик лінезолід - це слабкий зворотний неселективний інгібітор МАО, його не слід призначати пацієнтам, які отримують венлафаксин (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляли про розвиток тяжких небажаних реакцій у пацієнтів, які недавно припинили застосування інгібіторів МАО та почали лікування венлафаксином або які нещодавно припинили лікування венлафаксином до початку застосування інгібіторів МАО. Ці реакції включали тремор, міоклонію, інтенсивне потовиділення, нудоту, блювання, гіперемію, запаморочення та гіпертермію з ознаками, що нагадують злоякісний нейрорептичний синдром (ЗНС), судоми та летальний наслідок.

Серотоніновий синдром

Як і при застосуванні інших серотонінергічних засобів, при лікуванні венлафаксином може виникнути серотоніновий синдром — потенційно небезпечний для життя стан, особливо при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, які можуть впливати на серотонінергічну нейротрансмітерну систему (включаючи триптани, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), ІЗЗНС, трициклічні

антидепресанти, амфетаміни, літій, сибутрамін, звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), опіоїди [наприклад, фентаніл та його аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон, пентазоцин, бупренорфін і комбінація бупренорфін/налоксон]) із препаратами, які порушують метаболізм серотоніну, такими як інгібітори MAO (наприклад, метиленовий синій), або з попередниками серотоніну (такими як добавки триптофану), або з антипсихотиками чи іншими антагоністами допаміну (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо є клінічне показання для супутнього застосування венлафаксину із СИЗС та ІЗЗНС або агоністом серотонінових рецепторів (триптаном), рекомендується уважне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та при підвищенні дози препарату. Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (такими як добавки триптофану) не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Активні речовини, що впливають на ЦНС

Ризик застосування венлафаксину в комбінації з іншими речовинами, активними щодо ЦНС, ще не досліджували систематично. Отже, рекомендується дотримуватися обережності при прийомі венлафаксину в комбінації з іншими активними речовинами, 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.

Лікарські засоби, які подовжують інтервал QT

Ризик пролонгації QTc та/або розвитку шлуночкової аритмії (наприклад, TdP) підвищується при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QTc. Сумісного застосування таких лікарських засобів слід уникати (див. розділ «Особливості застосування»).

До відповідних класів належать:

- протиаритмічні засоби класу Ia та III (наприклад, хінідин, аміодарон, соталол, дофетилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин);
- деякі макроліди (наприклад, еритроміцин);
- деякі антигістамінні препарати;
- деякі антибіотики хінолонового ряду (наприклад, моксифлоксацин).

Перелік лікарських засобів, наведений вище, не є вичерпним, слід уникати застосування інших відомих окремих лікарських засобів, які значно подовжують інтервал QT.

Вплив інших лікарських засобів на венлафаксин

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4)

Фармакокінетичне дослідження застосування кетоконазолу у швидких метаболізаторів (ШМ) та повільних метаболізаторів (ПМ) CYP2D6 призвело до підвищення показника AUC венлафаксину (70 % та 21 % у ПМ та ШМ суб'єктів CYP2D6 відповідно) та ОДВ (33 % та 23 % у ПМ та ШМ суб'єктів CYP2D6 відповідно) після застосування кетоконазолу. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 (наприклад, атазанавіру, кларитроміцину, індінавіру, ітраконазолу, вориконазолу, позаконазолу, кетоконазолу, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину) та венлафаксину може збільшити рівень венлафаксину та ОДВ. Таким чином, рекомендується дотримуватися обережності, якщо терапія пацієнта включає одночасне застосування інгібітора CYP3A4 і венлафаксину.

Вплив венлафаксину на інші лікарські засоби

Лімії

При одночасному застосуванні венлафаксину та літію може розвинутиися серотоніновий синдром (див. пункт про серотоніновий синдром).

Діазепам

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

Іміпрамін

Венлафаксин не впливав на фармакокінетику іміпраміну та 2-ОН-іміпраміну. Спостерігалось дозозалежне збільшення показника AUC 2-ОН-дезипраміну у 2,5–4,5 рази при застосуванні венлафаксину в дозах 75–150 мг 1 раз на добу.

Іміпрамін не впливав на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. При супутньому застосуванні венлафаксину та 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 у пацієнтів, які отримують супутнє лікування препаратами галоперидол та венлафаксин. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Рисперидон

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

Метопролол

Одночасне застосування венлафаксину та метопрололу здоровим добровольцям у дослідженні фармакокінетичних взаємодій для обох лікарських засобів призвело до підвищення концентрації метопрололу у плазмі крові приблизно на 30–40 % без зміни концентрації у плазмі крові його активного метаболіту - α -гідроксиметопрололу. Клінічна значущість цих даних у пацієнтів із підвищеною чутливістю невідома. Метопролол не змінював фармакокінетичний профіль венлафаксину або його активного метаболіту - ОДВ. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні венлафаксину та метопрололу.

Індінавір

Дані фармакокінетичного дослідження із застосуванням індинавіру показали зменшення показника AUC на 28 % та зменшення максимальної концентрації ($C_{\max}$) індинавіру на 36 %. Індінавір не впливав на фармакокінетику венлафаксину та ОДВ. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Лікарські засоби, які метаболізуються цитохромом P450

Ізоферменти дослідження *in vivo* вказують на те, що венлафаксин є відносно слабким інгібітором CYP2D6. Венлафаксин не інгібував CYP3A4 (альпразолам та карбамазепін), CYP1A2 (кофеїн) та CYP2C9 (толбутамід) або CYP2C19 (діазепам) *in vivo*.

Пероральні контрацептиви

Відомо, що у постмаркетинговому досвіді застосування препарату випадки ненавмисної вагітності були зареєстровані в осіб, які приймали оральні контрацептиви при лікуванні із застосуванням венлафаксину. Немає чітких доказів, що ці випадки вагітності були наслідком медикаментозної взаємодії 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 клінічне погіршення

Депресію пов'язують з підвищеним ризиком виникнення думок про заповдiяння собі калiцтв та про суїцид (суїцидальні прояви). Ризик зберігається до настання істотної ремісії. Оскільки поліпшення протягом перших декількох тижнів лікування або довше може не наступити, пацієнти повинні перебувати під пильним контролем до настання поліпшення. За даними загального клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду може збільшитися на ранніх стадіях видужання.

Інші психічні розлади, для лікування яких показаний венлафаксин, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних проявів. Крім того, ці стани можуть супроводжувати великий депресивний розлад. Застережень, яких дотримуються при лікуванні пацієнтів із великим депресивним розладом, необхідно також дотримуватися при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами.

Пацієнти із суїцидальними проявами в анамнезі або пацієнти, які демонструють значною мірою суїцидальне мислення до початку лікування, як відомо, мають підвищений ризик виникнення суїцидальних думок або спроб суїциду і під час лікування повинні знаходитись під пильним спостереженням. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень застосування антидепресантів у дорослих пацієнтів із порушеннями психіки показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Уважне спостереження за пацієнтами, особливо за тими, які належать до групи високого ризику, повинно проводитися разом із медикаментозним лікуванням, особливо на ранній стадії лікування та після зміни дози препарату. Пацієнти та особи, які здійснюють догляд за ними, повинні бути попереджені про необхідність виявляти розвиток будь-якого клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці, а також про необхідність звернення за медичною допомогою відразу ж у випадку появи цих симптомів.

Діти

Суїцидальна поведінка (суїцидальні думки або спроби суїциду) та ворожість (головним чином агресія, опозиційна поведінка та злість) частіше спостерігалися у клінічних дослідженнях серед дітей та підлітків, які одержували лікування антидепресантами, порівняно з тими, хто одержував плацебо. Якщо, у зв'язку з клінічною необхідністю все одно приймається рішення про проведення лікування, пацієнти повинні проходити ретельний контроль щодо розвитку суїцидальних симптомів. Окрім того, бракує даних довгострокових досліджень щодо безпеки застосування препарату у дітей та підлітків щодо росту, дозрівання та когнітивного і поведінкового розвитку.

Серотоніновий синдром

Як і при застосуванні інших серотонінергічних засобів, при лікуванні венлафаксином може виникнути серотоніновий синдром - потенційно небезпечний для життя стан, особливо при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, які можуть впливати на серотонінергічну нейротрансмітерну систему (включаючи триптани, CI33C, I33HC, трициклічні антидепресанти, амфетаміни, літій, сибутрамін, звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), опіоїди [наприклад, фентаніл та його аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон, пентазоцин, бупренорфін і комбінація бупренорфін/налоксон]) із препаратами, які порушують метаболізм серотоніну, такими як інгібітори MAO (наприклад, метиленовий синій), або із прекурсорами серотоніну (такими як добавки триптофану), або з антипсихотиками чи іншими антагоністами допаміну (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 (наприклад, нудота, блювання, діарея). Серотоніновий синдром у найбільш тяжкій формі може нагадувати ЗНС, 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, то рекомендується уважне спостереження за пацієнтами, особливо на початку лікування та під час збільшення дози.

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

Вузькокутова глаукома

На тлі прийому венлафаксину може виникнути мідріаз. Рекомендується проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів із підвищеним внутрішньоочним тиском або з підвищеним ризиком розвитку гострої вузькокутової глаукоми (закритокутової глаукоми).

Артеріальний тиск

При застосуванні венлафаксину часто повідомляли про дозозалежне підвищення артеріального тиску. В післямаркетинговому дослідженні лікарського засобу в декількох випадках повідомляли про появу підвищеного артеріального тиску тяжкого ступеня, що потребувало негайного лікування. Всі пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом медперсоналу щодо розвитку високого артеріального тиску, а до початку лікування необхідно контролювати перебіг вже існуючої артеріальної гіпертензії. Артеріальний тиск слід періодично перевіряти після початку лікування та після підвищення дози препарату. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, чиї фонові захворювання можуть бути спровоковані підвищенням артеріального тиску, наприклад у пацієнтів із порушеною серцевою функцією.

Частота серцевих скорочень

Підвищення частоти серцевих скорочень може виникнути особливо при застосуванні більш високих доз препарату. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, у яких фоновий стан може бути спровокований підвищенням частоти серцевих скорочень.

Хвороба серця та ризик розвитку аритмії

Застосування венлафаксину пацієнтам із недавно перенесеним інфарктом міокарда або з нестабільною хворобою серця в анамнезі не вивчали. Таким чином, цей препарат необхідно з обережністю застосовувати цим пацієнтам.

У післямаркетинговому дослідженні венлафаксину повідомляли про випадки подовження комплексу QTc, *Torsade de Pointes* (TdP), шлуночкової тахікардії та виникнення серцевої аритмії з летальним наслідком при застосуванні венлафаксину, особливо при його передозуванні, або у пацієнтів з іншими факторами ризику подовження комплексу QTc/TdP. Необхідно враховувати відношення ризику та користі до призначення венлафаксину пацієнтам із високим ризиком розвитку серйозної серцевої аритмії або подовження комплексу QTc (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Судоми

При лікуванні венлафаксином можуть виникати судоми. Як і при застосуванні всіх антидепресантів, лікування венлафаксином необхідно обережно починати у пацієнтів із наявністю судом в анамнезі, ці пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом. Лікування будь-якого пацієнта, у якого виникають напади, необхідно припинити.

Гіпонатріємія

При застосуванні венлафаксину може розвинутися гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ). Найчастіше повідомляли про виникнення цих явищ у зневоднених пацієнтів або у виснажених. Пацієнти літнього віку, пацієнти, які приймають сечогінні засоби, та пацієнти, у яких в інших випадках відбувається гіповолемія, мають більший ризик розвитку цих явищ.

Аномальна кровотеча

Лікарські засоби, що інгібують зворотне захоплення серотоніну, можуть призвести до зниження функції тромбоцитів. Випадки кровотечі, пов'язані із застосуванням СИЗС та ІЗЗНС, варіювалися від екхімозів, гематом, епістаксису та петехії до шлунково-кишкових та небезпечних для життя крововиливів. У пацієнтів, які приймають венлафаксин, може підвищуватися ризик крововиливів. Як і при застосуванні інших ІЗЗС, венлафаксин необхідно обережно застосовувати пацієнтам, схильним до кровотечі, включаючи пацієнтів, які отримують антикоагулянти та інгібітори тромбоцитів. СИЗС/СИЗЗНС можуть збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Рівень холестерину в сироватці крові

Клінічно значуще підвищення рівня холестерину в сироватці крові було зареєстровано у 5,3 % пацієнтів, які отримували лікування венлафаксином, та у 0,0 % пацієнтів, які отримували плацебо, протягом не менше 3 місяців під час участі в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Під час тривалого лікування слід розглянути необхідність визначення рівня холестерину в сироватці крові.

Статева дисфункція

ІЗЗНС можуть викликати симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках ці симптоми продовжувалися після припинення лікування.

Супутнє застосування із засобами для схуднення

Безпека та ефективність застосування венлафаксину в комбінації із засобами для схуднення, включаючи фентермін, встановлені не були. Супутнє застосування венлафаксину та засобів для схуднення не рекомендується. Венлафаксин не призначають для схуднення окремо або у комбінації з іншими препаратами.

Манія/гіпоманія

Манія/гіпоманія може виникнути у невеликого відсотка пацієнтів із розладами настрою, які отримували антидепресанти, в тому числі венлафаксин. Як і при застосуванні інших антидепресантів, венлафаксин слід обережно призначати пацієнтам із біполярним розладом в анамнезі або у сімейному анамнезі.

Агресія

Агресія може виникнути у невеликої кількості пацієнтів, які отримували антидепресанти, в тому числі венлафаксин. Повідомляли про появу цього явища після початку лікування, зміни дози препарату та після припинення лікування.

Як і при застосуванні інших антидепресантів, венлафаксин слід обережно призначати пацієнтам з агресією в анамнезі.

Припинення лікування

Відомо, що при застосуванні антидепресантів спостерігаються ефекти припинення лікування, іноді ці ефекти можуть бути тривалими та серйозними. У пацієнтів під час зміни режиму дозування венлафаксину, в тому числі під час припинення лікування, спостерігались суїцид/суїцидальні думки та агресія. Тому слід ретельно спостерігати за пацієнтами під час зменшення дози або під час припинення лікування (див. вище у розділі «Особливості застосування» - «Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення» та «Агресія», а також у розділі «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях небажані явища при припиненні лікування (поступове зниження дози та після поступового зниження дози) спостерігалися приблизно у 31 % пацієнтів, які одержували лікування із застосуванням венлафаксину, та у 17 % пацієнтів, які одержували плацебо.

Ризик виникнення симптомів відміни може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість лікування та дозу препарату, а також швидкість зниження дози. Найчастіше повідомляли про такі реакції: запаморочення, порушення чутливості (у тому числі парестезія),

розлади сну (в тому числі безсоння та глибокий сон), збудження або тривога, нудота та/або блювання, тремор та головний біль, порушення зору та артеріальну гіпертензію. Зазвичай ці симптоми мають легкий та середній ступені тяжкості, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими за інтенсивністю. Зазвичай ці явища виникають протягом перших декількох днів після припинення лікування, але надходили поодинокі повідомлення про виникнення таких симптомів у пацієнтів, які через неуважність пропускали прийом дози препарату.

Загалом ці симптоми минають самостійно, зазвичай протягом 2 тижнів, хоча у деяких пацієнтів вони можуть тривати довше (2–3 місяці або довше). Отже, під час припинення лікування необхідно поступово знижувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців, залежно від потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У деяких пацієнтів припинення лікування може зайняти місяці і довше.

Акатизія/психомоторне збудження

Застосування венлафаксину було пов'язане із розвитком акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним збудженням та необхідністю часто рухатися і супроводжувалася нездатністю сидіти або стояти на місці. Це явище більш імовірно відбувається протягом перших декількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози препарату може завдати шкоди здоров'ю.

Сухість у роті

Повідомляли про випадки виникнення сухості у роті у 10 % пацієнтів, які отримували венлафаксин. Таке явище може збільшити ризик розвитку карієсу, тому слід звернути увагу пацієнтів на важливість дотримання гігієни порожнини рота.

Цукровий діабет

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

Взаємодія лікарського засобу та лабораторних досліджень

Повідомляли про хибнопозитивні результати скринінгових імунологічних досліджень сечі на наявність фенциклідину (ФЦП) та амфетаміну у пацієнтів, які приймали венлафаксин. Це відбувається у зв'язку з недостатньою специфічністю скринінгових досліджень. Хибнопозитивні результати досліджень можна очікувати протягом кількох днів після припинення терапії із застосуванням венлафаксину. За допомогою підтверджувальних досліджень, таких як газова хроматографія/мас-спектрометрія, можна розрізнити венлафаксин від ФЦП та амфетаміну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відповідних даних щодо застосування венлафаксину у вагітних жінок немає.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Венлафаксин слід призначати вагітним жінкам тільки якщо очікувана користь переважає можливий ризик.

Як і при застосуванні інших СІЗЗС/ІЗЗНС, у новонароджених дітей можуть виникнути симптоми відміни препарату, якщо венлафаксин застосовували перед або незадовго до народження дитини. У деяких новонароджених дітей, які зазнавали впливу венлафаксину в кінці третього триместру, розвинулися ускладнення, що потребували парентерального харчування, допоміжної штучної вентиляції легенів або тривалої госпіталізації. Такі ускладнення можуть виникнути відразу ж після народження дитини.

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

Епідеміологічні дані показали, що застосування СІЗЗС під час 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 ІЗЗНС не проводилися, цей потенційний ризик при застосуванні венлафаксину виключати не можна, з урахуванням відповідного механізму дії (ІЗЗС).

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після впливу СІЗЗС/СІЗЗСН протягом місяця до народження (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Період годування груддю

Венлафаксин та його активний метаболіт ОДВ виділяються 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, виключити не можна. Отже, рішення щодо припинення/продовження годування груддю дитини або продовження/припинення лікування венлафаксином слід приймати, оцінивши користь від грудного годування для дитини та користь від лікування препаратом Лафаксин® XR Асіно для жінки.

Репродуктивна функція

Відомо, що у дослідженнях на щурах спостерігалось зниження фертильності, в якому як самці, так і самиці щурів зазнавали впливу О-десметилвенлафаксину. Значення цього результату дослідження щодо застосування препарату для людини невідоме.

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

Будь-який психоактивний лікарський засіб може погіршити судження, мислення та рухові навички. Таким чином, пацієнтів, які отримують венлафаксин, необхідно попередити про вплив препарату на керування автотранспортом та роботу з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Великі депресивні епізоди: рекомендована початкова доза венлафаксину пролонгованого вивільнення становить 75 мг 1 раз на добу. У пацієнтів, які не відповідають на застосування початкової дози 75 мг/добу, можна розглядати збільшення дози до максимальної, яка становить 375 мг/добу. Дозу можна збільшувати з інтервалами в 2 тижні або більше. У разі клінічної необхідності у зв'язку з тяжкістю симптомів підвищення дози можна проводити частіше, але не раніше ніж через 4 дні. Через ризик розвитку дозозалежних небажаних ефектів дозу необхідно підвищувати тільки після проведення клінічної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно підтримувати найнижчу ефективну дозу.

Пацієнти повинні отримувати лікування протягом достатнього періоду часу, зазвичай протягом декількох місяців або довше. Лікування необхідно регулярно переглядати в кожному конкретному випадку. Більш тривале лікування також може бути доцільним для профілактики рецидивів великих депресивних епізодів (ВДЕ). У більшості випадків рекомендована доза для профілактики рецидивів ВДЕ така сама, як і доза, яку застосовують під час лікування поточного епізоду.

Антидепресанти слід продовжувати застосовувати протягом не менше 6 місяців після настання ремісії.

Генералізовані тривожні розлади: рекомендована початкова доза венлафаксину пролонгованого вивільнення становить 75 мг 1 раз на добу. У пацієнтів, які не відповідають на застосування початкової дози 75 мг/добу, можна розглядати збільшення дози до максимальної, яка становить 225 мг/добу. Дозу можна збільшувати з інтервалами у 2 тижні або більше.

Через ризик розвитку дозозалежних небажаних ефектів дозу необхідно підвищувати тільки після проведення клінічної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно підтримувати найнижчу ефективну дозу.

Пацієнти повинні отримувати лікування протягом достатнього часу, зазвичай протягом декількох місяців або довше. Лікування необхідно регулярно переглядати в кожному конкретному випадку.

Соціальні тривожні розлади: рекомендована доза венлафаксину пролонгованого вивільнення становить 75 мг 1 раз на добу. Доказів додаткових переваг при

застосуванні більш високих доз немає. Однак для окремих пацієнтів, які не відповідають на застосування початкової дози 75 мг/добу, можна розглядати збільшення дози до максимальної, яка становить 225 мг/добу. Дозу можна збільшувати з інтервалами у 2 тижні або більше.

Через ризик розвитку дозозалежних небажаних ефектів дозу необхідно підвищувати тільки після проведення клінічної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно підтримувати найнижчу ефективну дозу.

Пацієнти повинні отримувати лікування протягом достатнього часу, зазвичай протягом декількох місяців або довше. Лікування необхідно регулярно переглядати в кожному конкретному випадку.

Панічні розлади: рекомендоване застосування дози 37,5* мг/добу венлафаксину пролонгованого вивільнення протягом 7 днів. Після цього дозу слід збільшити до 75 мг/добу. У пацієнтів, які не відповідають на застосування дози 75 мг/добу, можна розглядати збільшення дози до максимальної, яка становить 225 мг/добу. Дозу можна збільшувати з інтервалами в 2 тижні або більше.

Через ризик розвитку дозозалежних небажаних ефектів дозу необхідно підвищувати тільки після проведення клінічної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно підтримувати найнижчу ефективну дозу.

Пацієнти повинні отримувати лікування протягом достатнього часу, зазвичай протягом декількох місяців або довше. Лікування необхідно регулярно переглядати в кожному конкретному випадку.

* Застосовувати препарати венлафаксину у відповідному дозуванні.

Пацієнти літнього віку: немає необхідності в спеціальному коригуванні дози венлафаксину на підставі тільки віку пацієнта. Проте слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів літнього віку (наприклад, через можливе порушення функції нирок, можливість зміни чутливості до нейромедіаторів та схильність до розвитку цих явищ з віком). Необхідно завжди застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату, а в разі необхідності збільшення дози препарату пацієнти повинні проходити ретельний контроль.

Пацієнти із порушеннями функції печінки: для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості в цілому необхідно враховувати можливість зниження дози препарату на 50 %. Проте через варіабельність показників кліренсу у пацієнтів бажано індивідуально підходити до підбору дози препарату.

Існують обмежені дані щодо пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня. Рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів та слід розглянути можливість зниження дози препарату більше ніж на 50 %. При лікуванні пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня необхідно оцінити потенційну користь і ризик застосування препарату.

Пацієнти з порушеннями функції нирок: хоча немає необхідності змінювати дозування для пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 30-70 мл/хв, при призначенні препарату рекомендується дотримуватися обережності. Для пацієнтів, які потребують проведення

гемодіалізу, та для пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) дозу необхідно зменшити на 50 %. Через міжіндивідуальну варіабельність показників кліренсу у цих пацієнтів бажано індивідуально підходити до підбору дози препарату.

Симптоми відміни венлафаксину: варто уникати раптового припинення застосування препарату. При припиненні лікування венлафаксином дозу необхідно поступово знижувати протягом принаймні 1-2 тижнів, щоб знизити ризик розвитку реакцій відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Однак період часу, необхідний для поступового зменшення дози та ступінь зменшення дози, можуть залежати від дози, тривалості терапії та індивідуальних особливостей пацієнта. У деяких пацієнтів припинення лікування може знадобитися дуже поступово протягом місяців або довше.

У випадку розвитку нестерпних симптомів, що з'являються після зниження дози препарату або в результаті припинення лікування, можна поновити застосування раніше призначеної дози. Згодом лікар може продовжити зменшувати дозу, але більш поступово.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Венлафаксин пролонгованого вивільнення рекомендується приймати з їжею приблизно в той самий час кожного дня. Таблетки необхідно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Їх не можна ділити, роздавлювати, розжовувати або розчиняти.

Пацієнти, які отримували лікування венлафаксином у таблетках негайного вивільнення, можуть перейти на прийом венлафаксину в таблетках пролонгованого вивільнення в найближчій еквівалентній добовій дозі. Наприклад, прийом таблеток венлафаксину негайного вивільнення в дозі 37,5 мг 2 рази на добу можна замінити на прийом таблеток венлафаксину пролонгованого вивільнення в дозі 75 мг 1 раз на добу. Може знадобитися індивідуальне коригування дози препарату.

Діти.

Препарат Лафаксин® XR Асіно не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків віком до 18 років.

Контрольовані клінічні дослідження у дітей та підлітків з великим депресивним розладом не продемонстрували ефективності і не підтримують застосування венлафаксину у цих пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Передозування.

У післямаркетинговому досвіді повідомляли про передозування венлафаксином,

головним чином у поєднанні з алкоголем та/або з іншими лікарськими засобами, включаючи випадки з летальним наслідком. Найчастіше повідомляли про такі явища передозування, включаючи тахікардію, зміна рівня свідомості (від сонливості до коми), мідріаз, судоми та блювання. Інші явища, про які повідомляли, включають зміни показників на електрокардіограмі (наприклад, подовження інтервалу QT, блокада ніжок пучка Гіса, подовження QRS на ЕКГ (див. розділ «Фармакологічні властивості»)), шлуночкову тахікардію, брадикардію, артеріальну гіпотензію, гіпоглікемію, вертиго, а також летальний наслідок. Симптоми тяжкого отруєння можуть виникнути у дорослих після прийому приблизно 3 грамів венлафаксину.

У опублікованих ретроспективних дослідженнях повідомляли, що передозування венлафаксину може бути пов'язано з підвищеним ризиком летального наслідку порівняно з тим, що спостерігається при застосуванні з антидепресантами СІЗЗС, але цей ризик нижчий порівняно з трициклічними антидепресантами.

Дані епідеміологічних досліджень показали, що у пацієнтів, які одержували лікування із застосуванням венлафаксину, профіль факторів ризику суїциду більш обтяжений порівняно з пацієнтами, які одержували СІЗЗС. Ступінь зв'язку виявленого підвищеного ризику летальних наслідків, що можна пояснити токсичністю венлафаксину при передозуванні, на відміну від деяких характеристик пацієнтів, які одержували венлафаксин, лишається нез'ясованим.

Рекомендоване лікування

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

Рекомендується проводити загальні підтримувальні та симптоматичні заходи; необхідно контролювати серцевий ритм та основні показники життєво важливих функцій. При наявності ризику аспірації викликати блювання не рекомендується. Може бути призначено промивання шлунка безпосередньо після прийому препарату або у пацієнтів з проявом симптомів. Прийом активованого вугілля також може обмежити абсорбцію активної речовини. Малоймовірно, що форсований діурез, діаліз, гемоперфузія та обмінне переливання крові принесуть користь пацієнту. Спеціальні антидоти венлафаксину невідомі.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найчастіше (>1/10) спостерігалися такі побічні реакції: нудота, сухість у роті, головний біль та інтенсивне потовиділення (включаючи нічну пітливість).

Перелік побічних реакцій

Побічні реакції наведені нижче відповідно до класу систем органів, частоти виникнення та порядку зниження тяжкості в межах кожної частотної категорії.

Частота виникнення визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

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* (СНСАДГ); дуже рідко – підвищений рівень пролактину у крові*.

Метаболічні та харчові розлади: часто – зниження апетиту; рідко – гіпонатріємія*.

З боку психіки: дуже часто – безсоння; часто – сплутаність свідомості*, деперсоналізація*, незвичні сновидіння, нервовість, зниження лібідо, збудження*, аноргазмія; нечасто – манія, гіпоманія, галюцинації, дереалізація, аномальні оргазми, бруксизм*, апатія; рідко – деліріум*; частота невідома – суїцидальне мислення та суїцидальна поведінка^a, агресія^b.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль^c, запаморочення, седація; часто – акатизія*, тремор, парестезія, дисгевзія; нечасто – непритомність, міоклонія, порушення рівноваги*, порушення координації*, дискінезія*; рідко – ЗНС*, серотоніновий синдром*, судоми, дистонія*; дуже рідко – пізня дискінезія*.

З боку органів зору: часто – порушення зору, порушення акомодатії, включаючи затуманений зір, мідріаз; рідко – закритокутова глаукома*.

З боку органів слуху і лабіринту: часто – дзвін у вухах*; частота невідома – вертиго.

З боку серця: часто – тахікардія, відчуття серцебиття*; рідко – *torsade de pointes**, шлуночкова тахікардія*, фібриляція шлуночків, подовження інтервалу QT на кардіограмі*; частота невідома – стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія такаубо)*.

З боку судин: часто – артеріальна гіпертензія, припливи; нечасто – ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія*.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто – задишка*, позіхання; рідко – інтерстиціальне захворювання легенів*, легенева еозинофілія*.

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – порушення показників функції печінки*; рідко – гепатит*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – гіпергідроз* (включаючи нічну

пітливість)*; часто – висипання, свербіж*; нечасто – кропив'янка*, алопеція*, екхімоз, ангіоневротичний набряк*, реакція фоточутливості; рідко – синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*.

З боку кістково-м'язової системи: часто – гіпертонус; рідко – рабдоміоліз*.

З боку нирок і сечовидільної системи: часто – утруднений початок сечовипускання, затримка сечовипускання, часте сечовипускання*; нечасто – нетримання сечі*.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – менорагія*, метрорагія*, еректильна дисфункція^b, порушення еякуляції^b; частота невідома – післяпологова кровотеча^d.

Загальні розлади та стан місця введення препарату: часто – слабкість, астенія, озноб*; дуже рідко – кровотеча слизової оболонки*.

Дослідження: часто – зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня холестерину у крові; дуже рідко – подовження часу кровотечі*.

* Побічні реакції, які були ідентифіковані протягом постмаркетингового застосування препарату.

^a Про випадки виникнення суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомляли під час лікування венлафаксином або невдовзі після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

^b Див. розділ «Особливості застосування».

^c В об'єднаних результатах клінічних досліджень частота виникнення головного болю під час лікування венлафаксином та плацебо була схожою.

^d Стосується терапевтичної групи СИЗЗС/СИЗЗН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

-

Припинення лікування

Припинення лікування венлафаксином (особливо раптове) часто призводить до виникнення симптомів відміни. Найчастіше повідомляли про такі реакції: запаморочення, порушення чутливості (у тому числі парестезія), розлади сну (у тому числі безсоння та глибокий сон), збудження або тривога, нудота та/або блювання, тремор, вертиго, головний біль та грипоподібний синдром, порушення зору та артеріальна гіпертензія. Зазвичай ці явища були легкого або помірного ступеня інтенсивності та минали самостійно, однак у деяких пацієнтів вони могли бути тяжкими та/або тривалими. Отже, якщо немає необхідності в подальшому лікуванні венлафаксином, рекомендується проводити поступове припинення лікування, знижуючи дозу препарату поступово. Однак у деяких пацієнтів виникали сильна агресія та суїцидальні думки при зменшенні дози або під час припинення лікування

(див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Загалом профіль побічних реакцій венлафаксину (у плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях) у дітей та підлітків (віком від 6 до 17 років) був аналогічний тому, що спостерігався у дорослих. Як і у дорослих, спостерігалось зниження апетиту, схуднення, підвищення артеріального тиску та підвищення рівня холестерину в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях за участі дітей спостерігалася така побічна реакція як суїцидальне мислення. Також частіше повідомляли про ворожість та, особливо при великих депресивних розладах, про заподіяння собі шкоди.

У пацієнтів дитячого віку зокрема спостерігалися такі побічні реакції: біль у животі, збудження, диспепсія, екхімоз, епістаксис та міалгія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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>.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Дексель Лтд./Dexcel Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Дексель, 1, Ор Аківа, 3060000, Ізраїль/1 Dexcel St., Or Akiva, 3060000, Israel.

Заявник. Дексель Фарма Технолоджиз Лтд., Ізраїль/Dexcel Pharma Technologies Ltd., Israel.

У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу, просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»

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