

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ВЕНЛАКСОР® (VENLAXOR)

#### **Склад:**

діюча речовина: *venlafaxine*;

1 таблетка містить 37,5 мг або 75 мг венлафаксину (у вигляді гідрохлориду);

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, лактоза безводна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид (Е 172).

#### **Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-рожеві плоскоциліндричні таблетки з темно-рожевими вкрапленнями, з фаскою та рискою з одного боку.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антидепресанти. Код АТХ N06A X16.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Механізм антидепресивної дії венлафаксину у людини пов'язаний з потенціюванням нейромедіаторної активності у центральній нервовій системі (ЦНС). Венлафаксин і його активний метаболіт орто-дезметилвенлафаксин (ОДВ) є потужними селективними інгібіторами оборотного захоплення серотоніну (СІОЗС) і норадреналіну та слабкими інгібіторами зворотного захоплення дофаміну. Венлафаксин і його активний метаболіт при одноразовому або багаторазовому введенні знижують бета-адренергічні реакції. Вони однаково ефективно впливають на оборотне захоплення нейротрансмітера та зв'язування з рецепторами.

Венлафаксин фактично не має афінності до мускаринових, холінергічних, H<sub>1</sub>-гістамінергічних або альфа<sub>1</sub>-адренергічних рецепторів *in vitro*. Фармакологічна дія на ці рецептори може бути пов'язана з різними побічними реакціями, які спостерігалися також при застосуванні інших антидепресантів, а саме: з антихолінергічними, седативними та серцево-судинними побічними реакціями.

Венлафаксин не пригнічує активність моноаміноксидази (МАО).

Дослідження *in vitro* показали, що венлафаксин не має спорідненості з опіатними або бензодіазепіновими рецепторами.

##### *Фармакокінетика.*

Венлафаксин екстенсивно метаболізується при першому проходженні через печінку з утворенням активного метаболіту ОДВ. Період напіввиведення венлафаксину становить 5±2 години, а ОДВ – 11±2 години. При багаторазовому застосуванні рівноважні концентрації венлафаксину та ОДВ досягаються протягом 3 діб. Венлафаксин та ОДВ мають лінійну кінетику в діапазоні доз 75-450 мг/добу.

##### Абсорбція

Після прийому разової дози венлафаксину швидкого вивільнення абсорбується майже 92 % венлафаксину. Біодоступність становить 40-45 % внаслідок пресистемного метаболізму. Після застосування венлафаксину швидкого вивільнення максимальна концентрація венлафаксину та ОДВ у плазмі крові досягається протягом 2 і 3 годин відповідно. Прийом їжі не впливає на біодоступність венлафаксину та ОДВ.

##### Розподіл

Зв'язування венлафаксину та ОДВ з протеїнами плазми крові становить 27 % і 30 % відповідно. Об'єм розподілу венлафаксину при рівноважній концентрації становить 4,4±1,6 л/кг після внутрішньовенного введення.

##### Метаболізм

Венлафаксин піддається посиленому метаболізму у печінці. Дослідження *in vitro* і *in vivo* показали, що венлафаксин метаболізується в його активний метаболіт ОДВ за допомогою системи СYP2D6. Ці дослідження показали також, що

венлафаксин за допомогою CYP3A4 метаболізується у менш активний метаболіт N-дезметилвенлафаксин і що венлафаксин є слабким інгібітором CYP2D6. Венлафаксин не пригнічує CYP1A2, CYP2C9 або CYP3A4.

#### Виведення

Венлафаксин та його метаболіти виводяться головним чином нирками. Майже 87 % дози венлафаксину виявляється в сечі протягом 48 годин або у вигляді незміненого венлафаксину (5 %), некон'югованого ОДВ (29 %), кон'югованого ОДВ (26 %) або у вигляді інших неактивних метаболітів (27 %). Середній кліренс венлафаксину та ОДВ у стаціонарному стані становить  $1,3 \pm 0,6$  л/год/кг та  $0,4 \pm 0,2$  л/год/кг відповідно.

#### Особливі категорії хворих

##### *Вік і стать*

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

##### *Швидкі/повільні метаболізатори CYP2D6*

Плазмові концентрації венлафаксину у повільних метаболізаторів CYP2D6 вищі, ніж у швидких метаболізаторів. Оскільки загальна експозиція (AUC) венлафаксину і ОДВ була подібною в обох групах, немає потреби в різних схемах дозування для цих двох груп.

##### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

У пацієнтів з ураженням печінки класу А за класифікацією Чайлда-П'ю (слабке ураження печінки) і класу В (помірне ураження печінки) період напіввиведення венлафаксину та ОДВ подовжувався порівняно з таким у здорових добровольців. Загальний кліренс венлафаксину та ОДВ знижувався. Відзначався високий ступінь міжсуб'єктної варіабельності. Стосовно пацієнтів з тяжким ураженням печінки дані обмежені.

##### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

У пацієнтів, які знаходяться на діалізі, період напіввиведення венлафаксину подовжувався приблизно на 180 %, а кліренс знижувався приблизно на 57 % порівняно з таким у здорових добровольців. Для ОДВ відзначалося подовження періоду напіввиведення приблизно на 142 % і зниження кліренсу на 56 %. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, необхідне коригування дози.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

- Лікування великих депресивних епізодів.
- Профілактика рецидивів великих депресивних епізодів.

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до венлафаксину або до будь-якого з компонентів препарату;
- супутня терапія з будь-якими інгібіторами MAO (оборотними, необоротними, селективними та неселективними);
- пацієнтам з високим ризиком тяжкої вентрикулярної аритмії (наприклад, зі значною дисфункцією лівого шлуночка серця, III-IV функціонального класу по NYHA);
- тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск 180/115 мм рт.ст. та вище до початку терапії);
- закритокутова глаукома;
- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність;
- порушення сечовипускання у зв'язку з недостатнім відтоком сечі (наприклад, захворювання передміхурової залози).

##### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### Інгібітори MAO

##### *Необоротні неселективні інгібітори MAO*

Одночасне застосування венлафаксину з необоротними неселективними інгібіторами MAO протипоказано. Застосування венлафаксину можна розпочинати не раніше ніж через 14 діб після завершення терапії з необоротними неселективними інгібіторами MAO. Після відміни венлафаксину слід почекати не менше 7 діб перед початком терапії необоротними неселективними інгібіторами MAO.

##### *Оборотні селективні інгібітори MAO-A (мокlobемід)*

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

#### *Оборотні неселективні інгібітори MAO (лінезолід)*

Однчасне застосування антибіотика лінезоліду (слабкий оборотний неселективний інгібітор MAO) з венлафаксином протипоказано.

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

#### Серотоніновий синдром

Як і при прийомі інших серотонінергічних засобів, при лікуванні венлафаксином може розвинутися серотоніновий синдром, зокрема, при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які впливають на серотонінергічну нейромедіаторну систему (включаючи триптани, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН), амфетаміни, літій, сибутрамін препарати звіробою продірявленого (Nuregicum perforatum), фентаніл та його аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон, пентазоцин), з лікарськими засобами, які погіршують метаболізм серотоніну (включаючи інгібітори MAO, наприклад, метиленовий синій), з попередниками серотоніну (наприклад, з триптофаном) або з антипсихотиками або іншими антагоністами дофаміну.

Симптоми серотонінового синдрому включають зміни психічного статусу, вегетативну лабільність, нейром'язові порушення та/або симптоми з боку шлунково-кишкового тракту.

Якщо одночасне застосування венлафаксину і СІЗЗС, СІЗЗСН або агоніста серотонінових рецепторів (триптофана) клінічно зумовлене, рекомендується пильний нагляд за пацієнтами, особливо на початку лікування і при збільшенні дози. Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (такими як триптофан) не рекомендується.

#### Засоби, що впливають на ЦНС

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

#### Етанол

Зниження розумової та рухової активності під впливом етанолу не посилюється після застосування венлафаксину, однак пацієнти повинні утримуватися від вживання алкогольних напоїв на період застосування препарату.

#### *Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT*

При застосуванні венлафаксину з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QTc, підвищується ризик пролонгації інтервалу QTc та/або шлуночкових аритмій (наприклад *torsades de pointes*). Слід уникати одночасного застосування таких лікарських засобів.

До відповідних типів лікарських засобів належать:

- антиаритмічні засоби класу Ia і III (наприклад, хінідин, аміодарон, соталол, дофетилідин);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіоридазин);
- деякі антибіотики групи макролідів (наприклад, еритроміцин);
- деякі антигістамінні препарати;
- деякі антибіотики групи хіноліну (наприклад, моксифлоксацин).

Даний перелік не вичерпний, тому слід уникати застосування лікарських засобів, які значно збільшують інтервал QT.

#### Вплив інших лікарських засобів на венлафаксин

##### *Кетоконазол (інгібітор CYP3A4)*

Дослідження впливу фармакокінетики кетоконазолу на швидкі (ШМ) і повільні метаболізатори (ПМ) CYP2D6 продемонструвало збільшення AUC венлафаксину (70 % і 21 % в ПМ і ШМ CYP2D6 відповідно) і ОДВ (33 % і 23 % в ПМ і ШМ CYP2D6 відповідно) після застосування кетоконазолу. При одночасному застосуванні інгібіторів CYP3A4 (наприклад,

атазанавіру, кларитроміцину, індинавіру, ітраконазолу, вориконазолу, посаконазолу, кетоконазолу, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину) і венлафаксину можуть підвищуватися рівні венлафаксину і ОДВ. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні інгібітору CYP3A4 і венлафаксину.

#### Вплив венлафаксину на інші лікарські засоби

##### *Літій*

При одночасному застосуванні венлафаксину і літію може розвинутися серотоніновий синдром. *Діазепам*

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

##### *Іміпрамін*

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

##### *Галоперидол*

У ході дослідження фармакокінетики галоперидолу спостерігалось 42 % зниження ниркового кліренсу, 88 % підвищення максимальної концентрації у плазмі крові і 70 % збільшення AUC галоперидолу без зміни його періоду напіввиведення. Цей факт слід враховувати при одночасному застосуванні галоперидолу і венлафаксину.

##### *Рисперидон*

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

##### *Метопролол*

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

##### *Індінавір*

При одночасному застосуванні венлафаксину з індинавіром AUC індинавіру зменшується на 28 % і C<sub>max</sub> – на 36 %. Фармакокінетичні параметри венлафаксину і його метаболіту ОДВ не змінюються. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

##### *Варфарин*

Венлафаксин може потенціювати антикоагулянтний ефект варфарину.

##### *Циметидин*

У стані рівноваги циметидин інгібував метаболізм венлафаксину «першого проходження», але істотно не впливав на утворення та виведення ОДВ. Однак у пацієнтів літнього віку і пацієнтів з порушеною функцією печінки лікарська взаємодія може бути вираженою.

##### *Препарати, які інгібують CYP2D6*

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що венлафаксин метаболізується в активний метаболіт ОДВ під впливом CYP2D6. Цей ізофермент, який відповідає за генетичний поліморфізм, є головним для метаболізму багатьох антидепресантів. Таким чином, існує можливість лікарської взаємодії між венлафаксином і препаратами-інгібіторами CYP2D6. Лікарські взаємодії, які призводять до зниження перетворення венлафаксину в ОДВ, потенційно підвищують сироваткову концентрацію венлафаксину і знижують концентрацію його активного метаболіту. Профіль фармакокінетики венлафаксину у пацієнтів, які отримували один інгібітор CYP2D6 в один і той же час, не може істотно відрізнитися від профілю фармакокінетики у пацієнтів з малою метаболічною здатністю CYP2D6; з цієї причини коригувати дозу не потрібно.

##### *Препарати, що метаболізуються під дією ізоферментів цитохрому P450*

Венлафаксин не пригнічує CYP3A4 (алпразолам і карбамазепін), CYP1A2 (кофеїн) і CYP2C9 (толбутамід) або CYP2C19 (діазепам) *in vivo*.

### *Пероральні протизаплідні засоби*

У післяреєстраційному періоді повідомляли про небажані вагітності у жінок, які застосовували пероральні протизаплідні засоби одночасно з венлафаксином. Немає достатніх доказів, що ці вагітності були результатом лікарського взаємодії з венлафаксином. Дослідження взаємодії з гормональними препаратами не проводили.

### *Антигіпертензивні та протидіабетичні засоби*

Не виявлено клінічно значущих взаємодій венлафаксину з антигіпертензивними і протидіабетичними препаратами.

Оцінку потенційної користі комбінованої терапії венлафаксином та іншими антидепресантами не проводили.

Користь комбінації електросудорожної терапії з лікуванням венлафаксином не оцінювалася.

Після завершення лікування венлафаксином підвищення рівня клозапіну мало тимчасовий зв'язок з проявом небажаних ефектів, включаючи судомні напади.

Венлафаксин сполучається з білками плазми крові на 27 %, тоді як ОДВ – на 30 %. Таким чином, можливі лікарські взаємодії, зумовлені сполученням з білками венлафаксину і його основного метаболіту, можуть не очікуватися. Венлафаксин не інгібує тол бутамід – субстрат CYP1A2 *in vitro*, не інгібує метаболізм кофеїну; не інгібує CYP2C19 *in vitro*; не інгібує CYP3A4 *in vitro*; венлафаксин є слабким інгібітором CYP2D6; у зв'язку з тим, що елімінація венлафаксину відбувається за допомогою CYP2D6 та CYP3A4, небажано застосовувати одночасно ці сильні інгібітори іоензимів.

### ***Особливості застосування.***

Ризик суїциду/суїцидальні думки або погіршення клінічного стану.

Депресія характеризується підвищеним ризиком суїцидальних думок, завдання шкоди собі і спробами самогубства (суїцидальні дії). Цей ризик існує до досягнення істотної ремісії. Оскільки можлива відсутність поліпшення стану у перші декілька тижнів або протягом тривалого часу після початку лікування, пацієнти потребують пильного нагляду аж до покращання їх стану. Загальний досвід лікування антидепресантами показує, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх етапах одужання.

Інші психічні розлади, при яких призначають венлафаксин, можуть також характеризуватися підвищеним ризиком суїцидальних дій. Крім того, ці розлади можуть супроводжуватися великим депресивним розладом, тому при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід дотримуватися таких же заходів безпеки, як і при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом.

Пацієнти, в анамнезі яких зазначені суїцидальні дії, а також пацієнти з вираженим ступенем суїцидального мислення ще до початку лікування мають більш високий ризик виникнення думок про самогубство або спроб самогубства і повинні перебувати під пильним наглядом під час лікування. У процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень метааналіз антидепресантів у дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки з антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Під час лікування венлафаксином, і особливо на ранній стадії лікування, а також після зміни дози необхідний пильний нагляд за пацієнтами і особливо за пацієнтами групи ризику.

Пацієнтів (а також осіб, які доглядають за пацієнтами) потрібно попередити про необхідність контролю за погіршенням клінічного стану, появою суїцидальних дій або думок та незвичними змінами поведінки, а також про те, що при появі подібних симптомів слід негайно звертатися до лікаря.

### Діти.

Венлафаксин не слід застосовувати при лікуванні дітей і підлітків віком до 18 років. Ознаки поведінки, які свідчать про суїцидальні схильності (спроби самогубства та суїцидальні думки), а також про агресивність (в основному агресивність, ворожа поведінка, гнів) частіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у дітей та підлітків, які отримували антидепресивну терапію, ніж у тих, яких лікували методом плацебо. Якщо, з огляду на клінічну необхідність, приймається рішення починати це лікування, за пацієнтом необхідно уважно спостерігати, щоб своєчасно виявити ознаки поведінки, що свідчать про суїцидальні схильності. До того ж, кількість даних про нешкідливість препарату для дітей та підлітків протягом тривалого періоду, в тому числі про вплив наріст, дозрівання, когнітивний розвиток і розвиток поведінки, недостатня.

### Манія/гіпоманія

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

### Агресія

У пацієнтів, які отримують антидепресанти, включаючи венлафаксин, може розвинутися агресія. Про це повідомляли на початку лікування, після зміни дози і при припиненні лікування. Як і інші антидепресанти, венлафаксин слід призначати з обережністю пацієнтам з агресією в анамнезі.

### Акатизія/психомоторне занепокоєння

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

### Серотоніновий синдром

Під час лікування венлафаксином існує ризик виникнення серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану, особливо при одночасному застосуванні інших препаратів, які впливають на серотонінергічну систему нейромедіаторів (включаючи триптани, СІЗЗС, СІЗЗСН, амфетаміни, літій, сибутрамін, звіробій (*Hypericum perforatum*), фентаніл та його аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон і пентазоцин), з лікарськими засобами, що погіршують метаболізм серотоніну (таких як інгібітор MAO, наприклад метиленовий синій), із прекурсорами серотоніну (наприклад, добавки триптофану) або з антипсихотиками чи іншими антагоністами дофаміну. Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану (наприклад, тривожне збудження, галюцинації, кому), розлади вегетативної нервової системи (наприклад, тахікардію, нестабільний артеріальний тиск, гіпертермію), нервово-м'язові порушення (наприклад, гіперрефлексію, порушення координації) і/або шлунково-кишкові розлади (наприклад, нудоту, блювання, діарею). Важка форма серотонінового синдрому може нагадувати ЗНС, який включає гіпертермію, м'язову ригідність, нестабільність автономної нервової системи з можливими різкими змінами життєво важливих показників і змінами психічного стану.

Якщо одночасне застосування венлафаксину з іншими засобами, які можуть впливати на серотонінергічну і / або дофамінергічну системи нейропередачі, клінічно обгрунтоване, рекомендується пильний нагляд за пацієнтами, особливо на початку лікування і при збільшенні дози.

Одночасне застосування венлафаксину з попередниками серотоніну (наприклад, харчовими добавками, що містять триптофан) не рекомендується.

### Злоякісний нейролептичний синдром

З обережністю застосовувати пацієнтам, які застосовують нейролептичні препарати, у зв'язку з ризиком розвитку злоякісного нейролептичного синдрому.

### Закритокутова глаукома

У зв'язку з прийомом венлафаксину є повідомлення про мідріаз. Тому рекомендується, щоб над пацієнтами з підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком розвитку гострої закритокутової глаукоми було встановлено ретельний нагляд.

### Артеріальний тиск

Венлафаксин, залежно від дози, може підвищувати артеріальний тиск. У деяких випадках під час післяреєстраційного застосування спостерігалось сильне підвищення артеріального тиску, що потребувало невідкладного лікування. Перед початком застосування венлафаксину необхідно перевіряти артеріальний тиск та ретельно контролювати наявну артеріальну гіпертензію. Артеріальний тиск рекомендується вимірювати періодично – на початку лікування і після підвищення дози. Рекомендується бути обережними по відношенню до пацієнтів, у яких основне захворювання могло бути спричинено підвищенням артеріального тиску, наприклад, у пацієнтів з порушенням серцевої функції.

### Частота серцевих скорочень

Можливе підвищення частоти серцевих скорочень, особливо під час застосування високих доз венлафаксину. Пацієнтам, загальний стан яких може залежати від частоти серцевих скорочень, слід бути обережними.

### Захворювання серця і ризик аритмії

Застосування венлафаксину не досліджувалося у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда або які страждають на декомпенсовану серцеву недостатність. Тому таким пацієнтам венлафаксин слід застосовувати з обережністю.

Під час післяреєстраційного застосування венлафаксину надходили повідомлення про випадки пролонгації інтервалу QT, шлуночкової тахікардії типу пірует, шлуночкової тахікардії та летальних аритмій, зокрема при передозуванні або у

пацієнтів з іншими факторами ризику пролонгації інтервалу QT/шлуночкової тахікардії типу пірует. На початку лікування венлафаксином необхідно враховувати співвідношення ризику та користі пацієнтам із високим ступенем ризику серйозних серцевих аритмій або пролонгації інтервалу QT.

#### Судоми

Під час терапії венлафаксином можливі судоми. Венлафаксин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із судомами в анамнезі. За такими пацієнтами слід встановити пильний нагляд. При розвитку судом лікування слід припинити.

#### Гіпонатріємія

При застосуванні венлафаксину може розвиватися гіпонатріємія та/або синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону. Це найчастіше спостерігалось у пацієнтів при дегідратації або при зменшенні об'єму крові. Пацієнти літнього віку, хворі, які приймають діуретики та пацієнти зі зниженим з інших причин об'ємом крові належать до групи вищого ризику розвитку даного ускладнення.

#### Аномальні кровотечі

Лікарські препарати, які пригнічують захоплення серотоніну, можуть призводити до зниження функції тромбоцитів. Кровотечі, пов'язані із застосуванням СИЗС та СИЗСН, варіюються від екхімоз, гематом, епістаксів та петехій до шлунково-кишкових і небезпечних для життя кровотеч. Ризик виникнення кровотеч може бути підвищений у пацієнтів, які приймають венлафаксин. Як і інші СИЗС, венлафаксин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до кровотеч, включаючи пацієнтів, які приймають антикоагулянти або інгібітори функції тромбоцитів.

СИЗС / ІМЗС можуть збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції».)

#### Холестерин сироватки крові

Клінічно значуще підвищення рівня сироваткового холестерину було зареєстровано у 5,3 % пацієнтів, які приймали венлафаксин, та у 0,0 % пацієнтів, які приймали плацебо протягом 3 місяців у плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях. При тривалому лікуванні венлафаксином необхідно вимірювати рівень холестерину в сироватці крові.

#### Однчасне застосування із засобами для зниження маси тіла

Безпека та ефективність застосування венлафаксину у комбінації з лікарськими засобами для зниження маси тіла, включаючи фентермін, не встановлені. Не рекомендується сумісне застосування венлафаксину і засобів для зниження маси тіла. Венлафаксин не показаний для зниження маси тіла ні у вигляді монотерапії, ні в комбінації з іншими засобами.

#### Статева дисфункція

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗСН) можуть бути причиною статевої дисфункції. Були повідомлення про тривалі статевої дисфункції, незважаючи на припинення прийому ІЗСН.

#### Припинення лікування

Добре відомо, що ефекти припинення лікування спостерігаються при застосуванні антидепресантів, й іноді ці ефекти можуть бути тривалими та серйозними. Суїцид / суїцидальні думки та агресія спостерігались у пацієнтів під час зміни режиму дозування венлафаксину, в тому числі під час припинення лікування. Тому за пацієнтами слід ретельно спостерігати, при зниженні дози або під час припинення лікування.

При припиненні лікування зазвичай виникають симптоми відміни, особливо при різкому припиненні. Під час клінічних випробувань побічні реакції після припинення лікування (під час та після поступового зниження дози) проявлялися приблизно у 31 % пацієнтів, які отримували венлафаксин, та у 17 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, у тому числі від тривалості лікування і дози, а також від швидкості зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезії), порушення сну (в тому числі безсоння і глибокий сон), збудження або занепокоєння, нудота і/або блювання, тремор і головний біль, порушення зору та гіпертонія є найпоширенішими реакціями відміни, про які повідомляли. В основному, зазначені симптоми є легкими або помірними; однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Симптоми зазвичай виникають в перші декілька днів після припинення лікування, але зареєстровано декілька випадків появи таких симптомів у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози препарату. Зазвичай ці симптоми зникають без лікування протягом 2 тижнів, хоча в окремих пацієнтів вони можуть бути присутні довше (від 2–3 місяці і більше). Тому при припиненні лікування рекомендується поступово зменшувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців залежно від потреб хворого. У деяких пацієнтів припинення лікування може зайняти декілька місяців або довше.

### Сухість у роті

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

### Цукровий діабет

У пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, застосування СІЗЗС або венлафаксину може змінити глікемічний контроль. Може виникнути необхідність зміни дози інсуліну та / або оральних антидіабетичних препаратів.

### Взаємодія лікарський засіб – лабораторний аналіз

Повідомляли, що у пацієнтів, які отримували венлафаксин, визначається помилкова позитивна присутність фенциклідину і амфетаміну в скринінг аналізі сечі через відсутність специфічності. Помилкові позитивні результати аналізів очікуються кілька днів після припинення лікування венлафаксином. Венлафаксин можна відрізнити від фенциклідину і амфетаміну підтверджувальними дослідженнями, такими як газова хроматографія / мас-спектрометрія.

### Лактоза

Таблетки Венлаксор<sup>®</sup> містять лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози/галактози не слід застосовувати цей препарат.

### Сполуки натрію

Цей лікарський засіб містить натрію крохмальгліколят (тип А). Слід дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Кількість даних про застосування венлафаксину вагітним жінкам недостатня.

Дослідження на тваринах доводять репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Вагітним можна приймати венлафаксин тільки тоді, коли очікувана користь перевищує можливі ризики.

Також як і у випадку з іншими інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС, ІЗЗСіН), симптоми припинення лікування можуть з'явитися у новонароджених, якщо венлафаксин застосовувала вагітна жінка незадовго до пологів. У деяких новонароджених, які були схильні до впливу венлафаксину у ІІІ триместрі вагітності, розвинулися ускладнення, для лікування яких було необхідно годування через зонд, застосування апарату штучного дихання і тривала госпіталізація. Такі ускладнення можуть з'явитися одразу після пологів.

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менше ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після впливу СІЗЗС/ІЗЗСіН за місяць до пологів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» ).

Епідеміологічні дані свідчать, що застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо в пізній період вагітності, може збільшити ризик персистуючої гіпертензії легень новонароджених (ПГЛН). Хоча клінічних досліджень зв'язку ПГЛН із застосуванням ІЗЗСіН не проводили, враховуючи схожий механізм дії (інгібування зворотного зв'язування серотоніну), не можна виключити цей можливий ризик венлафаксину.

При застосуванні СІЗЗС / ІЗЗСіН матір'ю на пізніх термінах вагітності, у новонародженого можна спостерігати такі симптоми: збудливість, тремтіння, гіпотонію, постійний плач, утруднене смоктання або порушення сну. Причиною цих симптомів може бути серотонінергічна дія або вони можуть бути симптомами впливу. У більшості випадків ці ускладнення спостерігаються одразу після пологів або розвиваються протягом 24 годин.

### Годування груддю

Венлафаксин та його метаболіт ОДВ проникають у грудне молоко. Досвід, отриманий у післяреєстраційному періоді, свідчить про плач, збудливість і порушення сну у немовлят. Симптоми, які спостерігаються після припинення застосування венлафаксину, спостерігаються також після припинення годування груддю. Не можна виключити ризик для немовлят, яких годували груддю. Тому рішення про годування дитини груддю або його припинення, або про продовження/припинення терапії венлафаксином слід приймати, оцінивши користь для дитини від годування груддю і користь для жінки від терапії венлафаксином.

### Фертильність

Зниження фертильності спостерігалось у дослідженні, в якому щури-самці і самки піддавалися впливу ОДВ. Значущість цього відкриття в людській популяції невідома

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



Будь-яка терапія психотропними препаратами може порушувати здатність мислити або виконувати рухові функції. Враховуючи побічні ефекти з боку ЦНС, пацієнтам, які приймають венлафаксин, слід упевнитися, що здатність до концентрації уваги та координації рухів не порушені.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат слід застосовувати внутрішньо під час їди, бажано в один і той же час.

#### ***Великі депресивні епізоди***

Рекомендована початкова доза венлафаксину становить 75 мг/добу; її слід застосовувати за 2 або 3 прийоми. Пацієнтам, для яких початкова доза 75 мг/добу не є ефективною, можна підвищити її до максимальної дози – 375 мг/добу. Підвищення дози слід здійснювати з інтервалом 2 тижні і більше. У тяжких випадках дозу можна підвищувати з частішими інтервалами, але не менше 4 дні.

Через ризик розвитку дозозалежних побічних реакцій підвищення дози слід проводити лише після оцінки клінічної картини. Необхідно дотримуватись мінімальної ефективної дози.

Лікування пацієнтів потребує досить тривалого часу, зазвичай декількох місяців і більше. Ефективність лікування слід регулярно переоцінювати залежно від конкретного випадку. Тривале лікування може також бути доцільним і для профілактики рецидивів великих депресивних епізодів. У більшості випадків рекомендована доза, яку застосовують для профілактики рецидивів великих депресивних епізодів, дорівнює дозі, яка застосовується для лікування звичайного епізоду депресії.

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

#### ***Застосування пацієнтам літнього віку***

Вік пацієнта не вимагає зміни дози. Однак при лікуванні пацієнтів літнього віку слід бути обережними (наприклад, у зв'язку з можливістю порушення функції нирок, імовірністю зміни чутливості і афінності до нейромедіаторів, що відбувається з віком). У такому разі слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, а пацієнти при підвищенні дози повинні перебувати під пильним наглядом.

#### ***Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю***

Пацієнтам з легким або помірним ступенем печінкової недостатності рекомендується зменшити добову дозу на 50 %. Однак, враховуючи міжіндивідуальну варіабельність кліренсу, бажано до підбору дози підходити індивідуально.

Дані щодо застосування венлафаксину пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності обмежені. Тому при лікуванні таких пацієнтів слід бути обережними і зменшувати добову дозу більш ніж на 50 %. Перед призначенням препарату пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності слід зважити очікувану користь і можливий ризик.

#### ***Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю***

Хоча пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації 30-70 мл/хв коригування дози не потрібне, у будь-якому разі слід бути обережними. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, і пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) рекомендується зменшити дози на 50 %. Враховуючи міжіндивідуальну варіабельність кліренсу у таких пацієнтів, бажано до підбору дози підходити індивідуально.

#### ***Синдром відміни після припинення прийому венлафаксину***

Слід уникати різкого припинення лікування венлафаксином. Тому після припинення лікування рекомендується поступове зниження дози протягом 1–2 тижнів, щоб зменшити ризик розвитку синдрому відміни. Однак період часу, необхідний для зменшення дози та обсяг зменшення дози, може залежати від дози, тривалості терапії та конкретного пацієнта. У деяких пацієнтів припинення лікування може знадобитися дуже поступово протягом місяців або довше. Якщо після зниження дози або припинення лікування виникають симптоми непереносимості, слід розглянути можливість повернення до раніше призначеної дози. У подальшому лікар може продовжувати знижувати дозу, але повільніше.

#### ***Діти.***

Венлафаксин не рекомендований дітям та підліткам 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.***

*Симптоми:* тахікардія, зміна рівня свідомості (варіює від сонливості до коми), мідріаз, судоми, блювання, зміни на ЕКГ (подовження інтервалу QT, блокада нервових волокон, подовження QRS), шлуночкова тахікардія та брадикардія, артеріальна гіпотензія, вертиго. Можливий ризик летального результату.

В опублікованих ретроспективних дослідженнях повідомляється, що передозування венлафаксином може бути пов'язане з підвищеним ризиком летального результату порівняно з тим, що спостерігалось у пацієнтів, які отримували антидепресанти групи СИЗЗС, але меншим у тих, які застосовували трициклічні антидепресанти. Епідеміологічні дослідження показали, що у пацієнтів, які отримували венлафаксин, більше факторів, що сприяють ризику самогубства, ніж у пацієнтів, які отримували СИЗЗС. Не з'ясовано, чи пов'язані ці висновки про підвищений ризик летального результату з токсичністю венлафаксину при передозуванні або з індивідуальними особливостями пацієнтів, які отримували венлафаксин. Для усунення ризику передозування венлафаксин слід призначати в невеликій кількості відповідно до якісної практики лікування пацієнтів.

*Лікування.* Рекомендується загальна підтримуюча і симптоматична терапія; моніторинг серцевого ритму і життєвих показників. Якщо існує ризик аспірації, викликання блювання не рекомендується. Якщо ліки прийняті недавно і пацієнт знаходиться у свідомості, слід провести промивання шлунка. Призначення активованого вугілля може також зменшити всмоктування діючої речовини. Ефективність таких заходів як форсований діурез, діаліз, гемоперфузія і обмінне переливання крові малоімовірна. Специфічний антидот венлафаксину невідомий.

### ***Побічні реакції.***

#### Резюме профілю безпеки

Побічні реакції, про які повідомляли у клінічних дослідженнях як дуже часто (> 1/10): нудота, сухість у роті, головний біль і підвищена пітливість (включаючи нічну).

#### Побічні реакції у вигляді таблиці

Побічні реакції розподілені за системою органів, частотою та зменшенням серйозності у кожній категорії частот. Частоти визначаються як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідома (неможливо підрахувати за наявними даними).

<b>тема анів</b>	<b>Дуже часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Рідко</b>	<b>Дуже рідко</b>	<b>Частота невідома</b>
<i>оку системи ві та фатичної теми</i>				Агранулоцитоз*, апластична анемія*, панцитопенія*, нейтропенія *	Тромбоцитопенія*	
<i>оку імунної теми</i>				Анафілактична реакція*		
<i>оку окринної теми</i>				Неадекватна секреція антидіуретично го гормону*	Підвищений рівень пролактину крові*	
<i>рушення наболізму розлади чування</i>		Зниження апетиту		Гіпонатріємія*		
<i>хічні лади</i>	Безсоння	Конфузний стан*, деперсоналізація*, аномальні сновидіння, нервовість, зниження лібідо, ажитація*, аноргазмія	Манія, гіпоманія, галюцинації, дереалізація, аномальний оргазм, бруксизм*, апатія	Марення*		Суїцидальні ідеї і суїцидальна поведінка* <sup>а</sup> , агресія* <sup>б</sup>
<i>оку нервової теми</i>	Головний біль* <sup>в</sup> , запаморочення, млявість	Акатисія*, тремор, параестезія, дисгевзія	Синкопе, міоклонус, розлад балансу*, порушення координації *, дискінезія*	ЗНС*, серотоніновий синдром*, судоми, дистонія*	Пізня дискінезія*	
<i>оку органів у</i>		Порушення зору, розлад акумуляції, включаючи розмитість зору, мідріаз		Закритокутова глаукома*		
<i>оку органів ху та тибулярного рату</i>		Дзвін у вухах*				Вертиго

жу серця		Тахікардія, прискорене серцебиття*		Шлуночкова тахікардія типу пірует*, шлуночкова тахікардія*, фібриляція шлуночків, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі*		Стрессова кардіоміопатія (кардіоміопатія такоцубо)*
жу судинної системи		Артеріальна гіпертензія, припливи	Ортостатична гіпотензія, гіпотензія*			
жу дихання, дної клітки		Задишка*, позіхання		Інтерстиціальна хвороба легенів*, легенева еозинофілія*		
здостіння						
жу шлунково-кишкового тракту	Нудота, сухість у роті, запор	Діарея*, блювання	Шлунково-кишкова кровотеча*	Панкреатит*		
жу жовчичної системи			Аномальна печінкова проба*	Гепатит*		
жу шкіри та слизових оболонок	Гіпергідроз* (включаючи нічну пітливість)*	Висипання, свербіж*	Кропив'янка*, алопеція*, екхімоз, ангіоневротичний набряк*, реакція фоточутливості	Синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*		
жу м'язово-скелетної системи та нервової системи		Гіпертонус		Рабдоміоліз*		
жу сечовидільної системи		Утруднене сечовипускання, затримка сечі, полакіурія*	Нетримання сечі			
жу репродуктивної системи		Менорагія*, метрорагія*,				Післяполо

неми та очних залоз		еректильна дисфункція <sup>б</sup> , розлад еякуляції <sup>б</sup>				гові кровотечі <sup>г</sup>
льні реакції порушення у ці введення		Втома, астенія, озноб*			Кровотеча слизової оболонки*	
аторні азники		Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, підвищення рівня холестерину в крові			Подовження часу кровотечі*	

\*Післяреєстраційний досвід.

а) Відомо про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки під час терапії венлафаксином або одразу після припинення лікування.

б) див. розділ «Особливості застосування»

в) В об'єднаних клінічних випробуваннях частота головного болю з венлафаксином порівняно та у групі плацебо була однаковою.

г) Про цю подію повідомляли для терапевтичного класу СІЗЗС/ІЗЗСіН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

#### *Припинення лікування.*

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, у тому числі від тривалості лікування і дози, а також від швидкості зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезії), порушення сну (в тому числі безсоння і глибокий сон), збудження або занепокоєння, нудота і/або блювання, тремор і головний біль, синдром грипу, порушення зору та гіпертонія є найпоширенішими реакціями відміни, про які повідомляли. В основному, зазначені симптоми є легкими або помірними; однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Тому при припиненні лікування рекомендується поступово зменшувати дозу венлафаксину протягом декількох тижнів або місяців, залежно від потреб хворого. Однак у деяких пацієнтів виникали агресія у важкій формі і суїцидальні думки при зниженні дози або під час припинення прийому (дивитися розділи «Спосіб застосування та дози» і дози і «Особливості застосування»).

#### *Діти.*

Загалом, профіль побічних реакцій венлафаксину (у плацебо контрольованих клінічних дослідженнях) у дітей і підлітків (віком від 6 до 17 років) був подібний з дорослими, оскільки і у дорослих зменшувався апетит, спостерігали зменшення маси тіла, збільшувався артеріальний тиск і рівень холестерину в сироватці.

У педіатричних клінічних дослідженнях спостерігалися побічні реакції, пов'язані з суїцидальними думками. Повідомляли про збільшення ворожості і, в разі особливих депресивних порушень, про самопошкодження.

У педіатричних пацієнтів особливо спостерігали такі побічні реакції: біль в животі, неспокій, диспепсію, крововиливи, кровотечу з носа і міалгію.

#### **Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці з картону.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

АТ «Гріндекс».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

**Заявник.**

АТ «Гріндекс».

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505.

Ел. пошта: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)