

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ВЕЛАКСИН®
(VELAXIN®)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: *venlafaxin*; (\pm)-1-[2-диметиламіно-1-(4-метокси-феніл)-етил] циклогексанолу гідрохлорид;

основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 37,5 мг – тверді желатинові капсули CONI-SHAP 3, самозакриті, з безбарвною, прозорою основою (43 000) та кришкою світло-оранжевого кольору (L530), без маркування;

капсули по 75 мг – тверді желатинові капсули CONI-SHAP 2, самозакриті, з безбарвною, прозорою основою (43 000) та кришкою червоного кольору (L530), без маркування;

капсули по 150 мг – тверді желатинові капсули CONI-OEL, самозакриті, з безбарвною, прозорою основою (43 000) та кришкою оранжево-коричневого кольору (L570), без маркування;

склад: 1 капсула містить 37,5 мг, 75 мг або 150 мг венлафаксину (у формі венлафаксину гідрохлориду); **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, натрію хлорид, кремнію діоксид колоїдний безводний, етилцелюлоза, тальк, диметикон, калію хлорид, коповідон, ксантанова камедь, заліза оксид жовтий.

Склад желатинової капсули (37,5 мг): еритрозин FD і С червоний 3, індиго кармін FD і С синій 2, титану діоксид, заліза оксид жовтий, желатин.

Склад желатинової капсули (75 мг та 150 мг): заліза оксид червоний, титану діоксид, заліза оксид жовтий, желатин.

Форма випуску. Капсули пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТС: N06A X16

Фармакологічні властивості.*Фармакодинаміка.*

Венлафаксин – новий антидепресант, який за хімічною структурою не можна віднести ні до трициклічних чи тетрациклічних чи інших відомих антидепресантів. Він є рацемічною сумішшю двох активних енантіомерів. Механізм антидепресивного ефекту венлафаксину пов'язаний з посиленням нейротрансміттерної активності у центральній нервовій системі. Венлафаксин та його основний метаболіт О-десметил венлафаксин (ОДВ) є потужними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну нейронами та слабким інгібітором зворотнього захоплення дофаміну. Крім того, одноразові дози та тривале введення венлафаксину та О-десметил венлафаксину ослабляє бета-адренергічні реакції. Вони однаково ефективно впливають на зворотне захоплення нейротрансмітерів.

Венлафаксин не пригнічує активність моноаміноксидази (МАО). Венлафаксин не має спорідненості з опіатними, бензодіазепіновими, фенциклідиновими або N-метил-d-аспартатними (NMDA) рецепторами; він також не впливає на вивільнення норадреналіну із тканин головного мозку.

Фармакокінетика. При багатократному застосуванні препарату рівноважні концентрації венлафаксину та його єдиного активного метаболіту в плазмі крові досягаються протягом 3 днів.

Венлафаксин та О-десметил венлафаксин мають лінійну кінетику при сумарних добових дозах від 75 до 450 мг.

Абсорбція

Абсорбція венлафаксину після прийому разової дози препарату внутрішньо, становить майже 92%. Абсолютна біодоступність – приблизно 45%.

Після застосування капсул Велаксин® у з пролонгованою дією максимальні концентрації венлафаксину та його активного метаболіту О-десметилвенлафаксину (ОДВ) в плазмі досягаються приблизно

протягом 6 і 8 год. відповідно. Швидкість всмоктування венлафаксину, що виділяється із капсул пролонгованої дії, менша, ніж швидкість виведення. Тому середній час напіввиведення венлафаксину із організму після прийому Велаксин[®]у (15 ± 6 год) фактично є періодом напіввиведення у фазі абсорбції, а не періодом напіввиведення у фазі розподілу (5 ± 2 год), який спостерігається після застосування таблеток.

Після застосування еквівалентних доз венлафаксину або у формі таблеток, або у формі капсул пролонгованої дії, експозиція (AUC, площа під кривою залежності «концентрація-час») венлафаксину і ОДВ була подібною при застосуванні обох лікарських форм, а концентрація їх у плазмі була трохи нижчою після застосування венлафаксину у формі капсул. Отже, капсули пролонгованої дії забезпечують більш повільне всмоктування, але ту ж саму ступінь всмоктування (тобто AUC), що і таблетки Велаксин[®]у.

Метаболізм

Венлафаксин зазнає інтенсивного метаболізму першого проходження через печінку, в основному за участю CYP2D6, до основного метаболіту ОДВ. Він метаболізується також до N-десметил венлафаксину та деяких інших метаболітів за участю CYP3A3/4.

Виведення

Венлафаксин та його метаболіти виводяться в основному нирками. Приблизно 78 % прийнятої дози венлафаксину виявляється у сечі протягом 48 год у вигляді незміненого венлафаксину, не кон'югованого ОДВ, кон'югованого ОДВ або інших метаболітів.

При нирковій та печінковій недостатності періоди напіввиведення венлафаксину та його активного метаболіту ОДВ збільшуються.

Прийом препарату з їжею не впливає на всмоктування венлафаксину і подальше утворення ОДВ.

Вік і стать пацієнта не впливають на фармакокінетику препарату.

Препарат не накопичується в організмі.

Капсули Велаксин[®] пролонгованої дії містять мікросфери, які потрапляючи в травний тракт, повільно виділяють препарат. Нерозчинна частина цих мікросфер виявляється у калі.

Показання для застосування.

- Депресія (за наявності або відсутності симптомів тривоги).
- Профілактика рецидивів після першого епізоду депресії або профілактика нових рецидивів.
- Генералізовані тривожні розлади (ГТР).
- Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія).

Спосіб застосування та дози.

Капсули слід приймати цілими під час їжі, запиваючи рідиною. Капсули не можна ділити, подрібнювати, жувати або розчиняти. Добову дозу слід приймати за один прийом (вранці або ввечері) в один і той же час.

Депресія

Рекомендована доза становить 75 мг на добу за один прийом.

Якщо з урахуванням перебігу захворювання необхідна вища доза, наприклад, при вираженій депресії або стаціонарному лікуванні пацієнта, рекомендована початкова доза може становити 150 мг/добу за один прийом. Після цього добу дозу можна підвищувати на 37,5 -75 мг з інтервалом 2 тижні і більше, але не менше 4 днів, до досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Рекомендована максимальна доза Велаксин[®]у становить 225 мг/добу при помірній депресії або 350 мг - при вираженій депресії. Після досягнення необхідного терапевтичного ефекту дозу слід поступово знижувати до мінімально ефективної дози відповідно до реакції і переносимості кожного пацієнта. При високих дозах підвищується ризик побічної дії препарату.

Генералізовані тривожні розлади (ГТР) і соціальні тривожні розлади (соціальна фобія)

Рекомендована доза Велаксин[®]у – 75 мг/добу за один прийом.

Якщо після 2 тижнів лікування не настає помітне поліпшення стану, добу дозу можна підвищити до 150 мг/добу за один прийом. При добовій дозі 75 мг анксиолітичний ефект спостерігався через 1

тиждень.

Профілактика рецидивів або нових епізодів

Показана ефективність венлафаксину при тривалій (до 12 місяців при депресії і соціальній фобії; до 6 місяців при генералізованих тривожних розладах) терапії. За рекомендаціями спеціалістів лікування гострих епізодів депресії повинно тривати не менше 6 місяців.

Зазвичай дози, які застосовуються для профілактики рецидиву або нового епізоду, дорівнюють дозам, які застосовуються для лікування первинного епізоду. Необхідно регулярно – не менше 1 разу у 3 місяці – обстежувати пацієнта для контролю ефективності тривалої терапії Велаксин[®]ом.

Переведення пацієнтів із лікування таблетками Велаксин[®]

Хворих з депресією, які отримують терапевтичні дози таблеток Велаксин[®]у, можна перевести на капсули пролонгованої дії із призначенням найближчої еквівалентної (мг/добу) дози. Однак, може бути потрібною індивідуальна корекція дози.

Ниркова недостатність

При швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) більше 30 мл/хв коригування дози не потрібне. При ШКФ 10-30 мл/хв дозу слід знизити на 50 %. Через подовження періоду напіввиведення венлафаксину та його активного метаболіту у цих пацієнтів, всю дозу слід давати на один прийом.

Не рекомендується застосовувати венлафаксин при ШКФ менше 10 мл/хв, оскільки достатні дані про таку терапію відсутні.

Пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, добову дозу препарату слід знизити на 50 % і давати по можливості після завершення гемодіалізу.

Печінкова недостатність

При легкій печінковій недостатності (протромбіновий час менше 14 с) коригування дози не потрібне. При помірній печінковій недостатності (протромбіновий час від 14 до 18 с) дозу слід знизити на 50 %. Не рекомендується застосовувати венлафаксин при тяжкій нирковій недостатності (протромбінований час більше 18 с), оскільки достатні дані про таку терапію відсутні.

Пацієнти літнього віку

Слід дотримуватись обережності при призначенні препарату літнім пацієнтам (наприклад, у зв'язку з можливістю порушення функції нирок). Таким пацієнтам слід призначати найменшу ефективну дозу. При підвищенні дози пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом.

Відміна Велаксин[®]у

Різде припинення терапії Велаксин[®]ом, особливо після високих доз препарату, може викликати симптоми відміни, у зв'язку з чим перед повною відміною препарату рекомендується поступове зниження дози. Якщо високі дози застосовувалися протягом 6 тижнів, рекомендується період зниження дози тривалістю не менше 2 тижнів. Тривалість періоду, необхідного для зниження дози, залежить від величини дози, тривалості терапії, а також індивідуальної чутливості пацієнта.

Побічна дія.

Побічні реакції класифіковані за системами організму і частотою: дуже часто (> 1/10); часто (< 1/10 і > 1/100); іноді – (< 1/100 і > 1/1000); рідко (< 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000).

Загальні симптоми: дуже часто – астенія, головний біль; часто – біль у животі, озноб, підвищення температури тіла; рідко – анафілаксія.

Шлунково-кишковий тракт: дуже часто – запори, нудота; часто – зниження апетиту, пронос, блювання; іноді – бруксизм, оборотне підвищення активності печінкових ферментів; рідко – шлунково-кишкові кровотечі; дуже рідко – панкреатит.

Серцево-судинна система: часто – прискорене серцебиття, гіпертензія, розширення кровоносних судин; іноді – гіпотензія/ ортостатична гіпотензія, втрата свідомості, аритмії, тахікардія; дуже рідко – піруетна аритмія, подовження інтервалу QT, шлуночкові тахікардія, фібриляція шлуночків.

Дихальна система: часто – порушення дихання, позіхання; дуже рідко – легенева еозинофілія.

Нервова система: дуже часто – запаморочення, сухість в роті, безсоння, занепокоєння, сонливість;

часто - незвичайні сновидіння, збудження, тривога, сплутаність свідомості, підвищення м'язового тону, парестезії, тремор; іноді – апатія, галюцинації, міоклонус; рідко – атаксія з порушенням рівноваги і координації рухів, порушення мовлення, у тому числі дизартрія, манія або гіпоманія, а також прояви, що нагадують злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), судомні напади, серотонінергічний синдром; дуже рідко – марення, екстрапірамідні розлади, у тому числі дискінезія і дистонія, психомоторне збудження/акатизія.

Сечостатева система: дуже часто – аноргазмія, порушення ерекції, порушення еякуляції та оргазму; часто – прискорене сечовипускання, зниження лібідо, порушення менструального циклу; іноді – затримка сечі, менорагія; рідко – галакторея.

Органи чуття: часто – порушення зору й акомодатії, мідріаз, шум та дзвін у вухах; іноді - зміна смакових відчуттів.

Шкіра і підшкірна тканина: дуже часто – пітливість; часто – шкірний висип і свербіж; іноді – ангіоневротичний набряк, макуло-папулярні висипи, кропив'янка, реакції фото сенсibilізації, алопеція; рідко - мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

Система крові і лімфи: іноді – екхімози, кровотечі із слизових оболонок; рідко - збільшення часу кровотечі, крововиливи, тромбоцитопенія; дуже рідко – порушення системи крові (агранулоцитоз, апластична анемія, нейтропенія, панцитопенія).

Порушення обміну речовин та харчування: часто - підвищення рівня холестерину в сироватці, збільшення або зменшення маси тіла; іноді – гіпонатріємія, підвищення активності печінкових трансаміназ; рідко – гепатит; дуже рідко – підвищення рівня пролактину.

Опорно-руховий апарат: часто – артралгія, міалгія; іноді – м'язові спазми; дуже рідко – рабдоміоліз.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Одночасне застосування будь-якого антидепресанта із групи інгібіторів MAO (ІMAO), а також період протягом 14 днів після відміни необоротних інгібіторів MAO. Після повної відміни венлафаксину терапію ІMAO слід розпочинати не раніше, ніж через 7 днів.
- Захворювання серця (серцева недостатність, захворювання коронарних артерій, зміни ЕКГ, існуюче раніше подовження інтервалу QT), гіпертензія, порушення електролітного балансу.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Період вагітності і годування груддю.

Передозування.

Симптоми: зміна ЕКГ (збільшення інтервалу QT, блокада ніжки пучка Гіса, розширення комплексу QRS), синусова та шлуночкова тахікардія, брадикардія, гіпотензія, судомні стани, порушення свідомості (зниження рівня бадьорості). У деяких випадках повідомлялось про смертельні випадки після передозування, коли високі дози венлафаксину були прийняті одночасно з алкоголем та/або іншими психотропними препаратами.

Лікування: специфічний антидот невідомий. Слід забезпечити прохідність дихальних шляхів, оксигенацію і вентиляцію. Рекомендується моніторинг серцевого ритму і життєво важливих функцій організму, а також загальна підтримуюча і симптоматична терапія. Можна дати активоване вугілля або промити шлунок. Викликати блювання не рекомендується. При лікуванні передозування слід враховувати можливість одночасного прийому пацієнтом декількох препаратів. Венлафаксин та ОДВ не виводяться при діалізі.

Особливості застосування.

У хворих з депресивними станами перед початком будь-якої терапії слід враховувати ймовірність суїцидальних спроб. Тому для зниження ризику передозування початкова доза препарату повинна бути по можливості низькою, а пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом. Повідомлялося про агресивну поведінку під час застосування венлафаксину (особливо на початку курсу лікування і після відміни препарату).

Застосування венлафаксину пов'язано з розвитком психомоторного збудження, яке характеризується суб'єктивно неприємним занепокоєнням з потребою рухатися. Найчастіше це спостерігається протягом перших тижнів лікування. При виникненні таких симптомів підвищення дози може мати несприятливий ефект і слід вирішити питання про доцільність продовження прийому венлафаксину. У пацієнтів з афективними розладами при лікуванні антидепресантами, у тому числі венлафаксином, можуть виникнути гіпоманіакальні або маніакальні стани. Велаксин® слід призначати обережно хворим із манією в анамнезі. Такі пацієнти потребують медичного нагляду.

Велаксин® слід обережно призначати хворим з епілептичними нападами в анамнезі. Лікування слід припинити при виникненні епілептичних нападів.

Пацієнта слід попередити про необхідність негайно звернутися до лікаря при виникненні шкірних висипів, уртикарних елементів або інших алергічних реакцій.

У деяких хворих під час застосування венлафаксину спостерігається дозозалежне підвищення артеріального тиску, у зв'язку з чим рекомендується проводити регулярний контроль артеріального тиску, особливо в період коригування або підвищення дози.

Можливе підвищення частоти серцевого ритму, особливо під час прийому високих доз. У цьому разі необхідний ретельний медичний нагляд за станом хворого.

Зрідка під час застосування препарату спостерігалася ортостатична гіпотензія. Пацієнтів, особливо похилого віку, слід попередити про можливість виникнення запаморочення та відчуття невпевненості.

Велаксин® може підвищити ризик крововиливів у шкіру та слизові оболонки у хворих, схильних до таких станів. Пацієнтів необхідно попередити про можливість таких явищ і рекомендувати обережність при застосуванні препарату.

Під час застосування Велаксин®у, особливо в умовах дегідратації або зниження об'єму крові (у тому числі в пацієнтів літнього віку та у хворих, які приймають діуретики) може спостерігатися гіпонатріємія і/або синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону.

Під час застосування препарату може спостерігатися мідріаз, у зв'язку з чим рекомендується проводити контроль внутрішньоочного тиску у хворих, які мають схильність до його підвищення та у хворих із закритокутовою глаукомою.

При лікуванні хворих із порушенням функції нирок або печінки необхідна обережність і пильний медичний нагляд за станом пацієнтів (можливе зниження дози).

Хворим, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда і страждають на декомпенсовану серцеву недостатність, препарат слід призначати обережно під постійним медичним наглядом.

Безпека і ефективність поєднання венлафаксину і засобів, що знижують масу тіла, у тому числі фентерміну, не встановлені. Тому не рекомендується одночасно застосовувати венлафаксин і засоби для зниження маси тіла.

При тривалому прийомі препарату доцільно проводити контроль рівня холестерину в сироватці крові. Після припинення застосування препарату, особливо раптового, часто виникають симптоми відміни. Ризик виникнення симптомів відміни може залежати від тривалості курсу лікування, дози, а також швидкості зниження дози. До цих симптомів відносяться: запаморочення, парестезії, порушення сну, збудження, тривога, нудота, блювання, тремор, пітливість, головний біль, діарея, прискорене серцебиття, емоційні розлади. Ці симптоми зазвичай спостерігаються у перші дні після відміни препарату і проходять самостійно протягом 2 тижнів. Тому, щоб уникнути симптомів відміни перед припиненням прийому препарату, дозу венлафаксину слід зменшувати поступово, протягом декількох тижнів або місяців, залежно від стану пацієнта.

Велаксин® не викликає толерантності до венлафаксину або залежності від нього. Незважаючи на це, як і при лікуванні іншими препаратами, які діють на центральну нервову систему, лікар має встановити пильний нагляд за пацієнтами для виявлення ознак зловживання препаратом особливо у тих, у кого в анамнезі є такі симптоми.

Під час застосування Велаксин®у, жінки повинні користуватися відповідними методами контрацепції. *Вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати зі складними механізмами.*

Препарат може негативно впливати на здатність пацієнта керувати транспортними засобами та

небезпечними механізмами. Тому дози, при яких можливе керування транспортними засобами та робота з механізмами, визначаються для кожного пацієнта індивідуально.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Протипоказано застосування Велаксин[®]у разом з інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО): тремор, міоклонія, пітливість, нудота, блювання, приплив крові, системне запаморочення, підвищення температури тіла, епілептичний напад, смерть. Застосування Велаксин[®]у може розпочинатися не менше, ніж через 14 діб після закінчення терапії ІМАО. Якщо застосовувався зворотний інгібітор МАО, цей інтервал може бути коротшим (24 год). Після відміни Велаксин[®]у слід почекати не менше 7 діб перед початком терапії ІМАО.

Особлива обережність необхідна при застосуванні Велаксин[®]у з препаратами, які впливають на центральну нервову систему (ЦНС). Необхідно враховувати взаємний вплив Велаксин[®]у з такими препаратами:

Літій: є повідомлення про взаємодію літію і венлафаксину, внаслідок чого рівень літію підвищується. .

Іміпрамін: фармакокінетика венлафаксину та його метаболіту (ОДВ) не змінюється, тому зниження дози венлафаксину при сумісному застосуванні цих препаратів не потрібне.

Галоперидол: ефект може посилитися.

Діазепам: фармакокінетика препаратів, а також фармакокінетика їхніх основних метаболітів істотно не змінюються. Також не виявлено впливу на психомоторні та психометричні ефекти діазепаму.

Клозапін: спостерігається підвищення рівня клозапіну у крові та розвиток його побічних ефектів (наприклад, епілептичних нападів).

Рисперидон: при одночасному застосуванні цих препаратів (незважаючи на збільшення АUC рисперидону) фармакокінетика суми активних компонентів (рисперидону та його активного метаболіту) істотно не змінюється.

Алкоголь: зниження розумової та рухової активності під впливом алкоголю не посилюється після введення венлафаксину, але під час застосування препарату Велаксин[®] вживання алкогольних напоїв не рекомендується.

ЕШТ (електрошокова терапія): при ЕШТ на фоні прийому селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну відзначалося збільшення тривалості епілептичної активності. Необхідно дотримуватися обережності і забезпечити пильний медичний нагляд за станом хворого при застосуванні препарату.

Лікарські препарати, які метаболізуються ізоферментами цитохрому Р 450: фермент СYP2D6 системи цитохрому Р 450 перетворює венлафаксин на активний метаболіт О-десметил венлафаксин (ОДВ). На відміну від багатьох інших антидепресантів, дозу Велаксин[®]у можна не знижувати при одноразовому застосуванні з препаратами, які пригнічують активність СYP2D6, або у пацієнтів з генетично зумовленим зниженням активності СYP2D6, оскільки сумарна концентрація активної речовини та метаболіту (венлафаксину та ОДВ) при цьому не зміниться.

Основний шлях виведення венлафаксину включає метаболізм за участю СYP2D6 та СYP3A4, тому слід бути особливо обережними при призначенні венлафаксину у поєднанні з лікарськими препаратами, які пригнічують обидва ці ферменти.

Венлафаксин – відносно слабкий інгібітор СYP2D6 і не пригнічує активність ізоферментів СYP1A2, СYP2C9 та СYP3A4; тому не слід очікувати його взаємодії з іншими препаратами, у метаболізмі яких беруть участь ці печінкові ферменти.

Циметидин: пригнічує метаболізм венлафаксину при його першому проходженні через печінку, але не впливає істотно на його перетворення в ОДВ або швидкість виведення ОДВ, концентрація якого у циркулюючій крові значно вища. Тому немає потреби змінювати дозу Велаксин[®]у і циметидину при їх сумісному застосуванні. Ця взаємодія може бути більш вираженою у літніх хворих або при порушенні функції печінки, тому у таких випадках сумісне застосування циметидину та Велаксину вимагає більш пильного медичного контролю.

Антигіпертензивні та протидіабетичні засоби: не виявлені клінічно значущі взаємодії венлафаксину з

антигіпертензивними (у тому числі бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і діуретиками) та протидіабетичними препаратами.

Лікарські препарати, які зв'язуються з білками плазми крові: зв'язування з білками плазми становить 27 % для венлафаксину і 30 % для ОДВ. Тому не слід очікувати лікарських взаємодій, зумовлених зв'язуванням з білками.

Варфарин: антикоагулянтна дія останнього може посилитися; при цьому збільшується протромбіновий час.

Індінавір: при одночасному застосуванні цих препаратів змінюється фармакокінетика індинавіру (з 28 % зменшенням АUC та 36 % зниженням C_{max}).

Умови та термін придатності.

Зберігати при температурі до 30 °С у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 28 або 30 капсул у блістері в картонній коробці.

Виробник. ВАТ фармацевтичний завод ЕГІС, м. Будапешт, Угорщина.

Адреса. EGIS Pharmaceuticals PLC., 1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, HUNGARY.