

Состав

действующее вещество: венлафаксина гидрохлорид;

1 таблетка содержит венлафаксина гидрохлорида 84,85 мг, что эквивалентно венлафаксина основе 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 2208, этилцеллюлоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, оболочка (этилцеллюлозы водная дисперсия, дибутилсебагинат, гипромеллоза, макрогол 400, воск карнаубский).

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: белые выпуклые таблетки капсулоподобной формы, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Антидепрессанты. Код АТХ N06A X16.

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм антидепрессивного действия венлафаксина у людей считается заключенным с его потенцированием нейротрансмиттерной активности в центральной нервной системе (ЦНС). Доклинические исследования показали, что венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИЗЗСН). Венлафаксин также слабо ингибирует захват дофамина. Венлафаксин и его активный метаболит сокращают β -адренорецепторов реактивность после однократного (приема одной дозы) и длительного применения препарата. Венлафаксин и ОДВ очень похожи по общим воздействием на нейротрансмиттерный обратный захват и связывание с рецепторами.

Венлафаксин почти не имеет родства с мускариновыми, холинергическими, H₁-гистаминергическими и α ₁-адренорецепторами рецепторами мозга крыс *in vitro*. Фармакологическое действие этих рецепторов может быть связана с различными нежелательными явлениями, которые наблюдаются при применении других антидепрессантов, такими как антихолинергические, седативные и

нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Венлафаксин не оказывает ингибирующей активности на моноаминоксидазы (МАО).

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что венлафаксин почти не обладает сродством к рецепторам, чувствительными к опиатам или бензодиазепину.

Клиническая эффективность и безопасность

Большие депрессивные эпизоды

Эффективность применения венлафаксина немедленного высвобождения для лечения больших депрессивных эпизодов была доказана в пяти рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях, которые длились от 4 до 6 недель, при применении доз до 375 мг/сут. Эффективность применения венлафаксина пролонгированного высвобождения для лечения больших депрессивных эпизодов была установлена в двух плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях, которые длились от 8 до 12 недель, при применении доз от 75 до 225 мг/сут. В одном более длительном исследовании взрослые амбулаторные пациенты, у которых наблюдался ответ на венлафаксин в течение 8-недельного открытого исследования при применении венлафаксина пролонгированного высвобождения (75, 150 или 225 мг), были рандомизированы в группы для продолжения применения венлафаксина в той же дозе или плацебо с периодом наблюдения за возможным развитием рецидива в период до 26 недель.

Во втором более длительном исследовании эффективность применения венлафаксина для предупреждения рецидивов депрессивных эпизодов в течение 12 месяцев была установлена в плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием взрослых амбулаторных пациентов с рецидивирующими депрессивными эпизодами, которые имели ответ на лечение венлафаксином (100-200 мг/сут, в приложении 2 раза в сутки) при предыдущем эпизоде депрессии.

Генерализованные тревожные расстройства

Эффективность применения венлафаксина пролонгированного высвобождения для лечения генерализованных тревожных расстройств (ГТР) была установлена в двух плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой (75-225 мг/сут) продолжительностью 8 недель, в одном плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной дозой (75-225 мг/сутки) продолжительностью 6 месяцев, а также в одном плацебо-контролируемом исследовании с вариабельной дозой (37,5, 75 и 150 мг/сут) продолжительностью 6 месяцев у взрослых

амбулаторных пациентов.

Несмотря на наличие доказательств преимущества по сравнению с плацебо по применению дозы 37,5 мг/сут, указанная доза не была столь последовательно эффективной, как более высокая доза.

Социальные тревожные расстройства

Эффективность применения венлафаксина пролонгированного высвобождения для лечения социальных тревожных расстройств была установлена в четырех двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях с вариабельной дозой, которые проводились в параллельных группах в течение 12 недель, а также в одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной/вариабельной дозой, которое проводилось в параллельных группах в течение 6 месяцев у взрослых амбулаторных пациентов. Пациенты получали дозы лекарственного средства от 75 до 225 мг/сут. Не было обнаружено доказательств большей эффективности препарата в группе применения дозы 150-225 мг/сут по сравнению с группой применения дозы 75 мг/сут в течение 6 месяцев исследования.

Панические расстройства

Эффективность применения венлафаксина пролонгированного высвобождения для лечения панических расстройств была установлена в двух двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях в течение 12 недель у взрослых амбулаторных пациентов с паническими расстройствами, с или без агорафобии. Начальная доза препарата при лечении панических расстройств в исследованиях составляла 37,5 мг/сут в течение 7 дней. После этого пациенты получали фиксированные дозы 75 или 150 мг/сут в одном исследовании и 75 или 225 мг/сут в другом исследовании. Эффективность была также установлена в одном длительном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании долговременной безопасности, эффективности и предупреждения рецидивов, которое проводилось в параллельных группах у взрослых амбулаторных пациентов, ответивших на лечение в открытом режиме. Пациенты продолжали получать ту же дозу венлафаксина пролонгированного высвобождения, которую они принимали в конце открытой фазы (75, 150 или 225 мг).

Сердечная электрофизиология

Известно, что в специальном исследовании QTc у здоровых добровольцев венлафаксин не продлевал интервал QT в любой клинически значимой степени при надтерапевтической дозе 450 мг/сут (по 225 мг 2 раза в сутки). Однако сообщалось о случаях удлинения QTc/TdP и желудочковой аритмии, особенно при передозировке или у пациентов с другими факторами риска удлинения

QTc/TdP (см. разделы «Особенности применения», «Передозировка» и «Побочные реакции»).

Фармакокинетика

Венлафаксин экстенсивно метаболизируется, в основном активного метаболита ОДВ. Средние значения периода полувыведения $\pm$ стандартное отклонение (СО) для венлафаксина и ОДВ из плазмы крови составляют 5 ± 2 часа и 11 ± 2 часа соответственно. Равновесные концентрации венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней приема многократного применения препарата. Венлафаксин и ОДВ показывают линейную кинетику в рамках диапазона доз от 75 до 450 мг/сут.

Абсорбция

По меньшей мере 92% венлафаксина поглощается после приема однократной пероральной дозы венлафаксина немедленного высвобождения. Биодоступность составляет 40-45%, что связано с пресистемным метаболизмом. После приема дозы венлафаксина немедленного высвобождения максимальные концентрации венлафаксина и ОДВ в плазме крови наблюдаются через 2 и 3 часа соответственно. После приема дозы венлафаксина пролонгированного высвобождения пиковые плазменные концентрации венлафаксина и ОДВ в плазме крови достигается через 5,5 и 9 часов соответственно. При применении одинаковых ежедневных доз венлафаксина немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения форма дозирования пролонгированного высвобождения обеспечивает медленную скорость поглощения при одинаковой степени поглощения по сравнению с таблетками немедленного высвобождения. Еды на биодоступность венлафаксина и ОДВ не влияет.

Распределение

Венлафаксин и ОДВ при применении препарата в терапевтических концентрациях минимально связываются с белками плазмы крови человека (27% и 30% соответственно). Объем распределения венлафаксина в равновесном состоянии составляет $4,4 \pm 1,6$ л/кг после внутривенного введения препарата.

Метаболизм

Венлафаксин подвергается экстенсивному печеночному метаболизму. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что венлафаксин метаболизируется с участием фермента CYP2D6 с образованием своего основного метаболита ОДВ. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что венлафаксин метаболизируется с участием фермента CYP3A4 с образованием своего второстепенного, менее активного метаболита N-десметилвенлафаксина. Исследования *in vitro* и *in vivo*

показывают, что венлафаксин является слабым ингибитором фермента CYP2D6. Венлафаксин не ингибировал изоферменты CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4.

Выведение

Венлафаксин и его метаболиты в основном выводятся почками. Примерно 87% от дозы венлафаксина выводится с мочой в течение 48 часов в виде или венлафаксина в неизмененном виде (5%), неконъюгированного ОДВ (29%), конъюгированного ОДВ (26%) или других второстепенных неактивных метаболитов (27%). Средние значения $\pm$ СО клиренса венлафаксина и ОДВ в равновесном состоянии в плазме крови составляют $1,3 \pm 0,6$ л/ч/кг и $0,4 \pm 0,2$ л/ч/кг соответственно.

Особые популяции

Возраст и пол

Возраст и пол пациента существенно не влияют на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ.

Быстрые/медленные метаболизаторы фермента CYP2D6

Концентрации венлафаксина в плазме крови в медленных метаболизаторах CYP2D6 выше, чем в быстрых метаболизаторах. Поскольку общая экспозиция (AUC) венлафаксина и ОДВ аналогична в медленных и быстрых метаболизаторах, нет необходимости в различных режимах дозирования венлафаксина для этих двух групп пациентов.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью (нарушение функции печени легкой степени) и класса по классификации Чайлд-Пью (нарушение функции печени умеренной степени) период полувыведения венлафаксина и ОДВ был продлен по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Клиренс венлафаксина и ОДВ при пероральном применении препарата был снижен, при этом отмечался большой степень вариабельности этих показателей у пациентов. Данные по применению препарата пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени ограничены.

Почечная недостаточность

У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения венлафаксина был продлен примерно на 180%, а клиренс сократился примерно на 57% по

сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, тогда как период полувыведения ОДВ был продлен примерно на 142%, а клиренс сократился примерно на 56%. Пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени и пациентам, которым требуется гемодиализ, необходима коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания

1. Лечение больших депрессивных эпизодов.
2. Профилактика рецидивов больших депрессивных эпизодов.
3. Лечение генерализованных тревожных расстройств.
4. Лечение социального тревожного расстройства (социальной фобии).
5. Лечение панического расстройства с или без агорафобии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к венлафаксину или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Сопутствующее лечение необратимыми ингибиторами МАО (ингибиторы МАО) противопоказано из-за риска развития серотонинового синдрома с такими симптомами, как возбуждение, тремор и гипертермия. Прием венлафаксина нельзя начинать в течение по крайней мере 14 дней после прекращения лечения необратимыми ингибиторами МАО.

Лечение венлафаксином необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала терапии необратимыми ингибиторами МАО.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы МАО

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Венлафаксин нельзя применять в комбинации с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Прием венлафаксина нельзя начинать в течение по крайней мере 14 дней после прекращения лечения необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Лечение венлафаксином необходимо прекратить не менее чем за 7 дней до начала терапии необратимыми неселективными ингибиторами МАО (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Обратный селективный ингибитор МАО-А (мокlobемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется комбинированное применение венлафаксина с обратными селективными ингибиторами МАО, такими как моклобемид. После завершения лечения обратным ингибитором МАО может быть применен короткий период отмены препарата (менее 14 дней) до начала лечения венлафаксином. Рекомендуется прекратить применение венлафаксина по крайней мере за 7 дней до начала лечения обратным ингибитором МАО (см. раздел «Особенности применения»).

Обратный неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид - это слабый обратный неселективный ингибитор МАО, его не следует назначать пациентам, которые получают венлафаксин (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщалось о развитии тяжелых побочных реакций у пациентов, недавно прекратили применение ингибиторов МАО и начали лечение венлафаксином, или недавно прекратили лечение венлафаксином до начала применения ингибиторов МАО. Эти реакции включали тремор, миоклонию, интенсивное потоотделение, тошноту, рвоту, гиперемию, головокружение и гипертермию с признаками, напоминающими злокачественный нейрорептический синдром (ЗНС), судороги и летальный исход.

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином может возникнуть серотониновый синдром - потенциально опасное для жизни состояние, особенно при одновременном применении других лекарственных средств, которые могут влиять на серотонинергическую нейротрансмиттерную систему (включая триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ИЗЗНС, литий, сибутрамин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин) с препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина, такими как ингибиторы МАО (например, метиленовый синий), или с предшественниками серотонина (такими как добавки триптофана) или другими антагонистами дофамина (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Если есть клинические показания для совместного применения венлафаксина с СИОЗС и ИЗЗНС или агонистом серотониновых рецепторов (триптаны), рекомендуется внимательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при повышении дозы препарата. Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (такими как добавки триптофана) не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

Активные вещества, влияющие на ЦНС

Риск применения венлафаксина в сочетании с другими веществами, активными в отношении ЦНС, еще не исследовали систематически. Итак, рекомендуется соблюдать осторожность при приеме венлафаксина в сочетании с другими активными веществами, влияющие на ЦНС.

Этанол

Не было выявлено, что венлафаксин усиливает нарушения ментальных и двигательных навыков, вызванных действием этанола. Однако, как и при применении всех активных веществ, влияющих на ЦНС, пациентам следует рекомендовать избегать употребления алкогольных напитков.

Лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT

Риск пролонгации QT и/или развития желудочковой аритмии (например, TdP) повышается при одновременном применении с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT. Совместного применения таких лекарственных средств следует избегать (см. раздел «Особенности применения»).

К соответствующим классам относятся:

- антиаритмические средства класса Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилида);
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин);
- некоторые макролиды (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты;
- некоторые антибиотики хинолонового ряда (например, моксифлоксацин).

Перечень лекарственных средств, приведенный выше, не является исчерпывающим, следует избегать применения других известных отдельных лекарственных средств, которые значительно продлевают интервал QT.

Влияние других лекарственных средств на венлафаксин

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4)

Фармакокинетические исследования применения кетоконазола в быстрых метаболизаторах (ШМ) и медленных метаболизаторах (ПМ) CYP2D6 привело к повышению показателя AUC венлафаксина (70% и 21% в ПМ и ШМ субъектов CYP2D6 соответственно) и ОДВ (33% и 23% в ПМ и ШМ субъектов CYP2D6 соответственно) после применения кетоконазола. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 (например, атазанавира, кларитромицина, индинавира,

итраконазола, вориконазола, позаконазола, кетоконазола, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина) и венлафаксина может увеличить уровни венлафаксина и ОДВ. Таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность, если терапия пациента включает одновременное применение ингибитора CYP3A4 и венлафаксина.

Влияние венлафаксина на другие лекарственные средства

Литий

При одновременном применении венлафаксина и лития может развиваться серотониновый синдром (см. Пункт о серотониновом синдроме).

Диазепам

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику диазепама и его активного метаболита - десметилдiazепаму. Диазепам, вероятно, не влияет на фармакокинетику ни венлафаксина, ни ОДВ. Неизвестно, существуют фармакокинетические и/или фармакодинамические взаимодействия с другими бензодиазепинами.

Имипрамин

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику имипрамина и 2-ОН-имипрамина. Наблюдалось дозозависимое увеличение показателя AUC 2-ОН-дезипрамина в 2,5-4,5 раза при применении венлафаксина в дозах 75-150 мг 1 раз в сутки.

Имипрамин не влиял на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. При одновременном применении венлафаксина и имипрамина следует соблюдать осторожность.

Галоперидол

Результаты фармакокинетического исследования применения венлафаксина с галоперидолом показали 42% уменьшение общего клиренса при пероральном приеме, 70% увеличение показателя AUC, 88% увеличение показателя C_{max}, но период полувыведения галоперидола остался без изменений. Это следует учитывать пациентам, получающим сопутствующее лечение препаратами галоперидол и венлафаксин. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Рisperидон

Венлафаксин увеличивал показатель AUC рisperидона на 50%, но существенно не менял фармакокинетический профиль общего активного компонента (рисперидон плюс 9-гидроксид). Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Метопролол

Одновременное применение венлафаксина и метопролола здоровым добровольцам в исследовании фармакокинетического взаимодействия для обеих лекарственных средств привело к повышению концентрации метопролола в плазме крови на 30-40% без изменения концентрации в плазме крови его активного метаболита - α -гидроксиметопролола. Клиническая значимость этих данных у пациентов с повышенной чувствительностью неизвестна. Метопролол не менял фармакокинетический профиль венлафаксина или его активного метаболита - ОДО. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении венлафаксина и метопролола.

Индинавир

Данные фармакокинетического исследования с применением индинавира показали уменьшение показателя AUC на 28% и уменьшение показателя C_{max} индинавира на 36%. Индинавир не влиял на фармакокинетику венлафаксина и ОДВ. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Лекарственные средства, которые метаболизируются цитохромом P450

Изоферменты исследования *in vivo* указывают на то, что венлафаксин является относительно слабым ингибитором CYP2D6. Венлафаксин не ингибировал CYP3A4 (альпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кофеин) и CYP2C9 (толбутамид) или CYP2C19 (диазепам) *in vivo*.

Пероральные контрацептивы

Известно, что в постмаркетинговом опыте применения препарата случаи непреднамеренной беременности были зарегистрированы у лиц, принимавших оральные контрацептивы при лечении с применением венлафаксина. Нет четких доказательств, что эти случаи беременности были следствием медикаментозного взаимодействия с венлафаксином. Исследование взаимодействия с гормональными контрацептивами не проводились.

Особенности применения

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессию связывают с повышенным риском возникновения мыслей о причинении себе увечий и о суициде (суицидальные проявления). Риск сохраняется до наступления ремиссии. Поскольку улучшение в течение первых нескольких недель лечения или дольше может не наступить, пациенты должны находиться под контролем до наступления улучшения. По данным общего клинического опыта известно, что риск суицида может увеличиться на ранних

стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых показан венлафаксин, также могут быть связаны с повышенным риском возникновения суицидальных проявлений. Кроме того, эти состояния могут сопровождать большое депрессивное расстройство. Оговорок, которых придерживаются при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством, необходимо также соблюдать при лечении пациентов с другими психическими расстройствами.

Пациенты с суицидальными проявлениями в анамнезе или пациенты, которые демонстрируют в значительной степени суицидальные мышления до начала лечения, как известно, имеют повышенный риск возникновения суицидальных мыслей или попыток суицида и во время лечения должны находиться под пристальным наблюдением. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований применения антидепрессантов у взрослых пациентов с нарушениями психики показал повышенный риск суицидального поведения при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет.

Внимательное наблюдение за пациентами, особенно по тем, которые относятся к группе высокого риска, должно проводиться совместно с медикаментозным лечением, особенно на ранней стадии лечения и после изменения дозы препарата. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть предупреждены о необходимости проявлять развитие любого клинического ухудшения, возникновения суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении, а также о необходимости обращения за медицинской помощью сразу же в случае появления этих симптомов.

Дети

Суицидальное поведение (суицидальные мысли или попытки суицида) и враждебность (главным образом агрессия, оппозиционное поведение и злость) чаще наблюдались в клинических исследованиях среди детей и подростков, получавших лечение антидепрессантами, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Если, в связи с клинической необходимостью все равно принимается решение о проведении лечения, пациенты должны проходить тщательный контроль по развитию суицидальных симптомов. Кроме того, не хватает данных долгосрочных исследований безопасности применения препарата у детей и подростков по росту, созреванию и когнитивного и поведенческого развития.

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических средств, при лечении венлафаксином может возникнуть серотониновый синдром - потенциально опасное для жизни состояние, особенно при одновременном применении других

лекарственных средств, которые могут влиять на серотонинергическую нейротрансмиттерную систему (включая триптаны, СИОЗС, ИЗЗНС, литий, сибутрамин, зверобой обычный (*Hypericum perforatum*), фентанил и его аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, петидин, метадон и пентазоцин) с препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина, такими как ингибиторы МАО (например, метиленовый синий), или с прекурсорами серотонина (такими как добавки триптофана), либо с антипсихотиками или другими антагонистами дофамина (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения в психическом состоянии пациента (например, возбуждение, галлюцинации, кома), нестабильность вегетативной нервной системы (например, тахикардия, «лабильный» артериальное давление, гипертермия), отклонения со стороны нервно-мышечной системы (например, гиперрефлексия, отсутствие координации) и/или симптомы со стороны пищеварительного тракта (например, тошнота, рвота, диарея). Серотониновый синдром в наиболее тяжелой форме может напоминать СНН, включающий в себя гипертермию, ригидность мышц, нестабильность со стороны вегетативной нервной системы с возможными быстрыми колебаниями жизненных показателей организма и изменениями психического статуса.

Если сопутствующее лечение венлафаксином и другими препаратами, которые могут повлиять на серотонинергические и/или дофаминергические нейромедиаторные системы, клинически оправдано, то рекомендуется внимательное наблюдение за пациентами, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Одновременное применение венлафаксина с предшественниками серотонина (такими как добавки триптофана) не рекомендуется.

Узкоугольная глаукома

На фоне приема венлафаксина может возникнуть мидриаз. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг состояния пациентов с повышенным внутриглазным давлением или с повышенным риском развития острой узкоугольной глаукомы (закрытоугольной глаукомы).

Артериальное давление

При применении венлафаксина часто сообщали о дозозависимом повышении артериального давления. В постмаркетингового исследования лекарственного средства в нескольких случаях сообщали о появлении повышенного

артериального давления тяжелой степени, что требовало немедленного лечения. Все пациенты должны находиться под наблюдением медперсонала по развитию высокого артериального давления, а до начала лечения необходимо контролировать ход уже существующей артериальной гипертензии. Артериальное давление следует периодически проверять после начала лечения и после повышения дозы препарата. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, чьи фоновые заболевания могут быть спровоцированы повышением артериального давления, например у пациентов с нарушенной сердечной функцией.

Частота сердечных сокращений

Повышение частоты сердечных сокращений может возникнуть особенно при применении более высоких доз препарата. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, чьи фоновые состояния могут быть спровоцированы повышением частоты сердечных сокращений.

Болезнь сердца и риск развития аритмии

Применение венлафаксина у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда или с нестабильной болезнью сердца в анамнезе изучали. Таким образом, этот препарат необходимо с осторожностью применять у этих пациентов.

В постмаркетинговом исследовании венлафаксина сообщали о случаях удлинение комплекса QT, Torsade de Pointes (TdP), желудочковой тахикардии и возникновения сердечной аритмии с летальным исходом при применении венлафаксина, особенно при его передозировке, или у пациентов с другими факторами риска удлинения комплекса QT/TdP. Необходимо учитывать отношение риска и пользы до назначения венлафаксина у пациентов с высоким риском развития серьезной сердечной аритмии или удлинение комплекса QT (см. раздел «Фармакологические»).

Судороги

При лечении венлафаксином могут возникать судороги. Как и при применении всех антидепрессантов, лечение венлафаксином необходимо осторожно начинать у пациентов с наличием судорог в анамнезе; эти пациенты должны находиться под пристальным наблюдением. Лечение любого пациента, у которого возникают приступы, необходимо прекратить.

Гипонатриемия

При применении венлафаксина может развиваться гипонатриемия и/или синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАГ). Чаще всего сообщали о возникновении

этих явлений в обездвиженных пациентов или в истощенных. Пациенты пожилого возраста, пациенты, которые принимают мочегонные средства, и пациенты, у которых в других случаях происходит гиповолемия, имеют больший риск развития этих явлений.

Аномальные кровотечения

Лекарственные средства, ингибирующие обратный захват серотонина, могут привести к снижению функции тромбоцитов. Случаи кровотечения, связанные с применением СИОЗС и ИЗЗНС, варьировались от экхимозов, гематом, эпистаксис и петехии к желудочно-кишечным и опасным для жизни кровоизлияниям. У пациентов, принимающих венлафаксин может повышаться риск кровоизлияний. Как и при применении других ИОЗС, венлафаксин необходимо с осторожностью применять пациентам, склонным к кровотечениям, включая пациентов, получающих антикоагулянты и ингибиторы тромбоцитов.

Уровень холестерина в сыворотке крови

Клинически значимое повышение уровня холестерина в сыворотке крови было зарегистрировано в 5,3% пациентов, получавших лечение венлафаксином, и в 0,0% пациентов, получавших плацебо, в течение не менее 3 месяцев во время участия в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Во время длительного лечения следует рассмотреть необходимость определения уровня холестерина в сыворотке крови.

Половая дисфункция

ИЗЗНС могут вызвать симптомы половой дисфункции (см. Раздел «Побочные реакции»). В некоторых случаях эти симптомы продолжались после прекращения лечения.

Одновременное применение со средствами для похудения

Безопасность и эффективность терапии венлафаксином в сочетании со средствами для похудения, включая фентермин, установлены не были. Одновременное применение венлафаксина и средств для похудения не рекомендуется. Венлафаксин не назначают для похудения отдельно или в комбинации с другими препаратами.

Мания/гипомания

Мания/гипомания может возникнуть у небольшого процента пациентов с расстройствами настроения, которые получали антидепрессанты, в том числе венлафаксин. Как и при применении других антидепрессантов, венлафаксин следует осторожно назначать пациентам с биполярным расстройством в анамнезе или в семейном анамнезе.

Агрессия

Агрессия может возникнуть у небольшого количества пациентов, которые получали антидепрессанты, в том числе венлафаксин. Сообщалось о появлении этого явления после начала лечения, изменения дозы и после прекращения лечения.

Как и при применении других антидепрессантов, венлафаксин следует осторожно назначать пациентам с агрессией в анамнезе.

Прекращение лечения

После прекращения лечения, особенно внезапного, часто возникают симптомы отмены (см. раздел «Побочные реакции»). В клинических исследованиях нежелательные явления при прекращении лечения (постепенное снижение дозы и после постепенного снижения дозы) наблюдались примерно у 31% пациентов, получавших лечение с применением венлафаксина, и у 17% пациентов, получавших плацебо.

Риск возникновения симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность лечения и дозу препарата, а также скорость снижения дозы. Чаще всего сообщали о таких реакции: головокружение, нарушение чувствительности (в том числе парестезии), расстройства сна (в том числе бессонница и глубокий сон), возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. Обычно эти симптомы имеют легкий и средний степени тяжести, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми по интенсивности. Обычно эти явления возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но поступали единичные сообщения о возникновении таких симптомов у пациентов, по невнимательности пропускали прием дозы препарата.

В целом, эти симптомы проходят самостоятельно, обычно в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут длиться дольше (2-3 месяца или дольше). Таким образом, при прекращении лечения необходимо постепенно снижать дозу венлафаксина в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от потребностей пациента (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение венлафаксина было связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или тревожным возбуждением и необходимостью часто двигаться и сопровождалась неспособностью сидеть или стоять на месте. Это явление более вероятно происходит в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов, у которых развиваются эти симптомы,

увеличение дозы может нанести вред здоровью.

Сухость во рту

Сообщалось о случаях возникновения сухости во рту у 10% пациентов, получавших венлафаксин. Такое явление может увеличить риск развития кариеса, поэтому следует обратить внимание пациентов на важность соблюдения гигиены полости рта.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом лечение СИОЗС или венлафаксином может влиять на гликемический контроль. Дозы инсулина и/или противодиабетических лекарственных средств для перорального применения, возможно, придется корректировать.

Взаимодействия лекарственного средства и лабораторных исследований

Сообщалось о ложноположительных результатах скрининговых иммунологических исследований мочи на наличие фенциклидина (ФЦП) и амфетамина у пациентов, принимавших венлафаксин. Это происходит в связи с недостаточной специфичностью скрининговых исследований.

Ложноположительные результаты исследований можно ожидать в течение нескольких дней после прекращения терапии с применением венлафаксина. С помощью подтверждающих исследований, таких как газовая хроматография/масс-спектрометрия, можно различить венлафаксин от ФЦП и амфетамина.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Любое психоактивное лекарственное средство может ухудшить суждения, мышления и двигательные навыки. Таким образом, пациентов, получающих венлафаксин, необходимо предупредить о влиянии препарата на управление автотранспортом и работу с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Соответствующих данных по применению венлафаксина у беременных женщин нет.

Исследования на животных показали репродуктивной токсичности.

Потенциальный риск для человека неизвестен. Венлафаксин следует назначать беременным женщинам только если ожидаемая польза превышает возможный

риск.

Как и при применении других СИОЗС/ИЗЗНС, у новорожденных детей могут возникнуть симптомы отмены препарата, если венлафаксин применяли перед или незадолго до рождения ребенка. В некоторых новорожденных детей, подвергавшихся воздействию венлафаксина в конце третьего триместра, развились осложнения, требующие парентерального питания, вспомогательной искусственной вентиляции легких или длительной госпитализации. Такие осложнения могут возникнуть сразу же после рождения ребенка.

У новорожденных детей могут наблюдаться такие симптомы, если мать ребенка использовала СИОЗС/ИЗЗНС на поздних сроках беременности: раздражительность, тремор, артериальная гипотензия, настойчивый плач и трудности во время сосания или трудности с засыпанием. Эти симптомы могут возникнуть на фоне серотонинергических эффектов или симптомов воздействия препарата. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются сразу или в течение 24 часов после родов.

Эпидемиологические данные показали, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск развития персистирующей легочной гипертензии у новорожденных (ПЛГН). Хотя исследования по изучению связи ПЛГН с применением ИЗЗНС не проводились, этот потенциальный риск при применении венлафаксина исключать нельзя, с учетом соответствующего механизма действия (ИОЗС).

Период кормления грудью

Венлафаксин и его активный метаболит ОДВ выделяются в грудное молоко. В постмаркетинговый период применения препарата у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, наблюдались плач, раздражительность и нарушения сна. Симптомы, согласовывались с прекращением применения венлафаксина, также были зарегистрированы после прекращения кормления грудью. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя. Следовательно, решение о прекращении/продолжении кормления грудью ребенка или продолжение/прекращение лечения венлафаксином следует принимать, оценив пользу от грудного кормления для ребенка и пользу от лечения Лафаксин® XR для женщины.

Репродуктивная функция

Известно, что в исследованиях на крысах наблюдалось снижение фертильности, в котором как самцы, так и самки крыс подвергались воздействию О-десметилвенлафаксина. Значение этого результата исследования по

применению препарата для человека неизвестно.

Способ применения и дозы

Дозы

Большие депрессивные эпизоды: рекомендуемая начальная доза венлафаксина пролонгированного высвобождения составляет 75 мг 1 раз в сутки. У пациентов, не отвечающих на применение начальной дозы 75 мг / сут, можно рассматривать увеличение дозы до максимальной, которая составляет 375 мг / сут. Дозу можно увеличивать с интервалами в 2 недели или больше. В случае клинической необходимости в связи с тяжестью симптомов повышение дозы можно проводить чаще, но не ранее чем через 4 дня. Из-за риска развития дозозависимых нежелательных эффектов дозу необходимо повышать только после проведения клинической оценки (см. Раздел «Особенности применения»). Необходимо поддерживать низкую эффективную дозу.

Пациенты должны получать лечение в течение достаточного периода времени, обычно в течение нескольких месяцев или дольше. Лечение необходимо регулярно пересматривать в каждом конкретном случае. Более длительное лечение также может быть целесообразным для профилактики рецидивов больших депрессивных эпизодов (ВИЭ). В большинстве случаев рекомендуемая доза для профилактики рецидивов ВИЭ такая же, как и доза, которую применяют при лечении текущего момента.

Антидепрессанты следует продолжать применять в течение не менее 6 месяцев после наступления ремиссии.

Генерализованные тревожные расстройства: рекомендуемая начальная доза венлафаксина пролонгированного высвобождения составляет 75 мг 1 раз в сутки. У пациентов, не отвечающих на применение начальной дозы 75 мг/сут, можно рассматривать увеличение дозы до максимальной, которая составляет 225 мг/сут. Дозу можно увеличивать с интервалами в 2 недели или больше.

Из-за риска развития дозозависимых нежелательных эффектов дозу необходимо повышать только после проведения клинической оценки (см. раздел «Особенности применения»). Необходимо поддерживать низкую эффективную дозу.

Пациенты должны получать лечение в течение достаточного времени, обычно в течение нескольких месяцев или дольше. Лечение необходимо регулярно пересматривать в каждом конкретном случае.

Социальные тревожные расстройства: рекомендуемая доза венлафаксина пролонгированного высвобождения составляет 75 мг 1 раз в сутки.

Доказательств дополнительных преимуществ при применении более высоких доз нет. Однако для некоторых пациентов, не отвечающих на применение начальной дозы 75 мг/сут, можно рассматривать увеличение дозы до максимальной, которая составляет 225 мг/сут. Дозу можно увеличивать с интервалами в 2 недели или больше.

Из-за риска развития дозозависимых нежелательных эффектов дозу необходимо повышать только после проведения клинической оценки (см. раздел «Особенности применения»). Необходимо поддерживать низкую эффективную дозу.

Пациенты должны получать лечение в течение достаточного времени, обычно в течение нескольких месяцев или дольше. Лечение необходимо регулярно пересматривать в каждом конкретном случае.

Панические расстройства: рекомендовано применение дозы 37,5 * мг/сут венлафаксина пролонгированного высвобождения в течение 7 дней. После этого дозу следует увеличить до 75 мг/сут. У пациентов, не отвечающих на применение дозы 75 мг/сут, можно рассматривать увеличение дозы до максимальной, которая составляет 225 мг/сут. Дозу можно увеличивать с интервалами в 2 недели или больше.

Из-за риска развития дозозависимых нежелательных эффектов дозу необходимо повышать только после проведения клинической оценки (см. раздел «Особенности применения»). Необходимо поддерживать низкую эффективную дозу.

Пациенты должны получать лечение в течение достаточного времени, обычно в течение нескольких месяцев или дольше. Лечение необходимо регулярно пересматривать в каждом конкретном случае.

* Применять препараты венлафаксина в соответствующей дозировке.

Пациенты пожилого возраста: нет необходимости в специальной коррекции дозы венлафаксина на основании только возраста пациента. Однако следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста (например, из-за возможного нарушения функции почек, возможность изменения чувствительности к нейромедиаторов и склонность к развитию этих явлений с возрастом). Необходимо всегда применять самую низкую эффективную дозу препарата, а в случае необходимости увеличения дозы препарата пациенты должны проходить тщательный контроль.

Пациенты с нарушениями функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести в целом необходимо учитывать возможность снижения дозы на 50%. Однако через вариабельность показателей клиренса у пациентов желательно индивидуально подходить к подбору дозы препарата.

Существуют ограниченные данные относительно пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата этой категории пациентов и следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата более чем на 50%. При лечении пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени необходимо оценить потенциальную пользу и риск применения препарата.

Пациенты с нарушениями функции почек: хотя нет необходимости изменять дозировку для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин, при назначении препарата рекомендуется соблюдать осторожность. Для пациентов, нуждающихся в проведении гемодиализа, и для пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин) дозу необходимо уменьшить на 50%. Через межиндивидуальную вариабельность показателей клиренса у этих пациентов желательно индивидуально подходить к подбору дозы препарата.

Симптомы отмены венлафаксина: следует избегать внезапного прекращения применения препарата. При прекращении лечения венлафаксином дозу необходимо постепенно снижать в течение по крайней мере 1-2 недель, чтобы снизить риск развития реакций отмены (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

В случае развития невыносимых симптомов, появляющихся после снижения дозы препарата или в результате прекращения лечения, можно восстановить применения ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить уменьшать дозу, но более постепенно.

Способ применения.

Для перорального применения.

Венлафаксин пролонгированного высвобождения рекомендуется принимать с пищей примерно в то же время каждый день. Таблетки глотать целиком, запивая жидкостью. Их нельзя делить, раздавливать, разжевывать или растворять.

Пациенты, получавшие лечение венлафаксином в таблетках немедленного высвобождения, могут перейти на прием венлафаксина в таблетках

пролонгированного высвобождения в ближайшей эквивалентной дозе.

Например, прием таблеток венлафаксина немедленного высвобождения в дозе 37,5 мг 2 раза в сутки можно заменить на прием таблеток венлафаксина пролонгированного высвобождения в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Может потребоваться индивидуальная корректировка дозы препарата.

Дети

Препарат Лафаксин® XR не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Контролируемые клинические исследования у детей и подростков с большим депрессивным расстройством не продемонстрировали эффективности и не поддерживают применение венлафаксина в этих пациентов (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Передозировка

В постмаркетинговом опыте сообщали о передозировке венлафаксином, главным образом в сочетании с алкоголем и/или другими лекарственными препаратами. Чаще всего сообщали о таких явлениях передозировки, включая тахикардию, изменение уровня сознания (от сонливости до комы), мидриаз, судороги и рвота. Другие явления, о которых сообщали, включают изменения показателей на ЭКГ (например, удлинение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, удлинение QRS на ЭКГ (см. Раздел «Фармакологические свойства»)), желудочковой тахикардии, брадикардии, артериальной гипотензии, вертиго, а также летальный исход.

В опубликованных ретроспективных исследованиях сообщали, что передозировка венлафаксина может быть связана с повышенным риском летальных исходов по сравнению с тем, что наблюдается при применении с антидепрессантами, препаратами СИОЗС, но этот риск ниже по сравнению с трициклическими антидепрессантами.

Данные эпидемиологических исследований показали, что у пациентов, получавших лечение с применением венлафаксина, профиль факторов риска суицида более обременен по сравнению с пациентами, которые получали СИОЗС. Степень связи выявленного повышенного риска летальных исходов, что можно объяснить токсичностью венлафаксина при передозировке, в отличие от некоторых характеристик пациентов, получавших венлафаксин, остается невыясненным. Назначение венлафаксина следует проводить в малом количестве лекарственного средства в соответствии с надлежащим контролем пациента с целью уменьшения риска передозировки.

Рекомендуемое лечение

Рекомендуется проводить общие поддерживающие и симптоматические мероприятия; необходимо контролировать сердечный ритм и основные показатели жизненно важных функций. При наличии риска аспирации вызвать рвоту не рекомендуется. Может быть назначено промывание желудка непосредственно после приема препарата или у пациентов с проявлением симптомов. Прием активированного угля также может ограничить абсорбцию активного вещества. Маловероятно, что форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и обменное переливание крови принесут пользу пациенту. Специальные антидоты венлафаксина неизвестны.

Побочные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Чаще всего ($> 1/10$) нежелательными реакциями, о которых сообщали, были: тошнота, сухость во рту, головная боль и интенсивное потоотделение (включая ночную потливость).

Перечень нежелательных явлений

Нежелательные явления приведены ниже в соответствии с классом систем органов, частоты и порядке снижения тяжести в пределах каждой частотной категории.

Частота возникновения определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто (от $\geq 1 / 100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - агранулоцитоз *, апластическая анемия *, панцитопения *, нейтропения *; очень редко - тромбоцитопения *.

Со стороны иммунной системы: редко - анафилактические реакции *.

Со стороны эндокринной системы: редко - синдром неадекватной секреции АДГ * (СНСАДГ) очень редко - повышение уровня пролактина в крови *.

Метаболические и пищевые расстройства: часто - снижение аппетита редко - гипонатриемия *.

Со стороны психики: очень часто - бессонница; часто - спутанность сознания *, деперсонализация * необычные сновидения, нервозность, снижение либидо,

возбуждения *, аноргазмия; нечасто - мания, гипомания, галлюцинации, дереализации, аномальные оргазмы, апатия, бруксизм *; редко - делириум *; частота неизвестна - суицидальное мышление и суицидальное поведение, агрессия b.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль *с, головокружение, седативный; часто - акатизия *, тремор, парестезии, дисгевзия; нечасто - обморок, миоклония, нарушение равновесия *, нарушение координации *, дискинезия *; редко - ЗНС * серотониновый синдром * судороги, дистония *; очень редко - поздняя дискинезия *.

Со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения, нарушение аккомодации, включая затуманенное зрение, мидриаз; редко - глаукома *.

Со стороны органов слуха и лабиринта: часто - звон в ушах *; частота неизвестна - вертиго.

Со стороны сердца: часто - тахикардия, сердцебиение *; редко - torsade de pointes *, желудочковая тахикардия *, фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT на кардиограмме *.

Со стороны сосудов: часто - гипертензия, приливы; нечасто - ортостатическая гипотензия, гипотензия *.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: часто - одышка *, зевота; редко - интерстициальное заболевание легких * легочная эозинофилия *.

Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота, сухость во рту, запор часто - диарея *, рвота нечасто - желудочно-кишечное кровотечение *; редко - панкреатит *.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - нарушение показателей функции печени *; редко - гепатит *.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто - гипергидроз * (включая ночную потливость) *; часто - сыпь, зуд *; нечасто - крапивница * алопеция *, экхимозы, ангионевротический отек *, реакция фоточувствительности; редко - синдром Стивенса-Джонсона *, токсический эпидермальный некролиз *, мультиформная эритема *.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - гипертонус; редко - рабдомиолиз *.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто - затрудненное начало мочеиспускания, задержка мочеиспускания, частое мочеиспускание *; нечасто -

недержание мочи *.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто - меноррагия *, метроррагия *, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции.

Общие нарушения и состояние места введения препарата: часто - слабость, астения, озноб *; очень редко - кровотечение слизистой оболочки *.

Исследования: часто - уменьшение массы тела, увеличение массы тела, повышение уровня холестерина в крови; очень редко - удлинение времени кровотечения *.

* Нежелательные явления, которые были идентифицированы в течение постмаркетингового применения препарата.

a В случаях возникновения суицидального мышления и суицидального поведения сообщали во время лечения венлафаксином или вскоре после прекращения лечения (см. раздел «Особенности применения»).

b См. «Особенности применения».

c В объединенных результатах клинических исследований частота возникновения головной боли при лечении венлафаксином и плацебо была похожей.

Прекращение лечения

Прекращение лечения венлафаксином (особенно внезапное) часто приводит к возникновению симптомов отмены. Чаще всего сообщали о таких реакции: головокружение, нарушение чувствительности (в том числе парестезии), расстройства сна (в том числе бессонница и глубокий сон), возбуждение или тревога, тошнота и / или рвота, тремор, вертиго, головная боль и гриппоподобный синдром. Обычно эти явления были легкой или умеренной степени интенсивности и проходили самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могли быть тяжелыми и / или длительными. Итак, если нет необходимости в дальнейшем лечении венлафаксином, рекомендуется проводить постепенное прекращение лечения, снижая дозу препарата постепенно (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Дети

В общем профиль нежелательных реакций венлафаксина (в плацебо-контролируемых клинических испытаниях) у детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) был аналогичен тому, который наблюдался у взрослых. Как и у взрослых, наблюдалось снижение аппетита, похудание, повышение

артериального давления и уровня холестерина в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

В клинических исследованиях с участием детей наблюдалась такая нежелательная реакция как суицидальные мышления. Также чаще сообщали о враждебности и, особенно при больших депрессивных расстройствах, о причинении себе вреда.

У пациентов детского возраста в частности наблюдались такие нежелательные реакции: боль в животе, возбуждение, диспепсия, экхимозы, эпистаксис и миалгия.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере с календарной шкалой; по 2 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Дексель Лтд./Dexcel Ltd.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

ул. Дексель, 1, Ор Акива, 3060000, Израиль/1 Dexcel St., Or Akiva, 3060000, Israel.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).