

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.03.2016 № 195
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14972/01/01
№ UA/14972/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.06.2020 № 1336

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛІФОР
(ELIFORE)

Склад:

діюча речовина: desvenlafaxine succinate;

1 таблетка пролонгованої дії містить десвенлафаксину сукцинат в кількості, еквівалентній 50 мг або 100 мг десвенлафаксину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH102), целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH105), тальк, магнію стеарат, гіпромелоза 2208, 100000 CR; для таблеток по 100 мг: Opadry® II, 85F94527 (спирт полівініловий, макрогол, титану діоксид (E 171), тальк, FD&C Yellow #6/Sunset Yellow FCF Aluminum Lake (E 110), заліза оксид червоний (E 172)); для таблеток по 50 мг: Opadry® II, 85F94487 (спирт полівініловий, макрогол, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 50 мг: світло-рожеві квадратні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «W» над «50» на плоскій стороні та у вигляді піраміди з іншої сторони;

таблетки по 100 мг: червонувато-оранжеві квадратні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «W» над «100» на плоскій стороні та у вигляді піраміди з іншої сторони.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X23.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм антидепресивної дії десвенлафаксину невідомий, однак є припущення, що він пов'язаний з потенціюванням серотоніну та норадреналіну в центральній нервовій системі за допомогою інгібування їх зворотного захоплення. Доклінічні дослідження продемонстрували, що десвенлафаксин є потужним і селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН).

Десвенлафаксин не виявляв вираженої спорідненості до багатьох рецепторів, у тому числі мускарино-холінергічних, Н₁-гістамінергічних або α₁-адренергічних рецепторів *in vitro*. Десвенлафаксин також не проявляв чітко вираженої активності як інгібітор моноаміноксидази (МАО).

Фармакокінетика.

Фармакокінетика одноразової дози десвенлафаксину є лінійною і дозозалежною в діапазоні доз від

50 мг до 600 мг (що в 1–12 разів більше за рекомендовану затверджену дозу) на добу. При застосуванні один раз на добу рівноважна концентрація у плазмі досягається протягом приблизно 4–5 днів. У рівноважній концентрації накопичення багаторазових доз десвенлафаксину є лінійним і передбачуваним, виходячи з фармакокінетичного профілю одноразової дози.

Всмоктування

Абсолютна біодоступність Еліфору після перорального застосування становить близько 80 %.

Вплив прийому їжі

Вживання їжі з високим вмістом жиру (від 800 до 1000 кілокалорій) призводило до збільшення C_{\max} десвенлафаксину приблизно на 16 % і не впливало на AUC.

Розподіл

Об'єм розподілу десвенлафаксину в рівноважній концентрації становить 3,4 л/кг. Зв'язування десвенлафаксину з білками плазми становить 30 % і не залежить від концентрації лікарського засобу.

Виведення

Метаболізм

Десвенлафаксин насамперед метаболізується шляхом кон'югації [опосередкованого ізоформами уридин-5-дифосфату (УДФ)] і меншою мірою через окислювальний метаболізм. CYP3A4 бере участь в окислювальному метаболізмі (N-деметилування) десвенлафаксину. Метаболічний шлях CYP2D6 не задіяний. Фармакокінетика десвенлафаксину була схожою у пацієнтів із повільним та швидким метаболізмом CYP2D6.

Виділення

Приблизно 45 % десвенлафаксину виділяється у незміненому вигляді з сечею протягом 72 годин після перорального прийому. Приблизно 19 % введеної дози виводиться у вигляді глюкуронідного метаболіту і < 5 % у вигляді окислювального метаболіту (N,O-дидесметилвенлафаксин) із сечею.

Застосування в особливих групах

Не спостерігалися клінічно значущі відмінності експозиції десвенлафаксину залежно від расової приналежності (у представників європеїдної, негроїдної раси або латиноамериканців).

Дослідження *in vitro*

Згідно з даними, отриманими *in vitro*, очікується, що препарати, які пригнічують ізоферменти CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 та 2E1, не матимуть істотного впливу на фармакокінетичний профіль десвенлафаксину.

Десвенлафаксин не пригнічує ізоферменти CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 CYP2D6 або CYP3A4.

Також десвенлафаксин не є індуктором CYP3A4.

Десвенлафаксин не є субстратом або інгібітором транспортера P-глікопротеїну (P-gp).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу (ВДР) у дорослих.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до десвенлафаксину сукцинату, венлафаксину гідрохлориду або до будь-яких допоміжних речовин у складі препарату Еліфор.
- Одночасне застосування інгібіторів MAO, призначених для лікування психічних розладів, або їх застосування протягом 7 днів після припинення лікування Еліфором. Застосування Еліфору протягом 14 днів після відміни інгібіторів MAO, призначених для лікування психічних розладів.
- Одночасне лікування інгібіторами MAO, такими як лінезолід, або внутрішньовенна терапія метиленовим синім.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, які мають клінічно важливі взаємодії з Еліфором

Інгібітори моноаміноксидази (MAO), такі, як селегілін, транілципромін, ізокарбоксамід, фенелзин, лінезолід, метиленовий синій.

Одночасне застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН), включно з Еліфором, з інгібіторами MAO підвищує ризик розвитку серотонінового синдрому (див. «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» «Особливості застосування»).

Інші серотонінергічні засоби, такі, як інші СІЗЗС, ІЗЗСН, триптани, трициклічні антидепресанти, фентаніл, препарати літію, трамадол, буспірон, амфетаміни, триптофан і звіробій.

Одночасне застосування Еліфору з іншими серотонінергічними засобами підвищує ризик розвитку серотонінового синдрому.

Необхідний контроль симптомів серотонінового синдрому у разі одночасного застосування Еліфору з іншими засобами, які можуть вплинути на системи серотонінергічних нейромедіаторів. У разі розвитку серотонінового синдрому розглянути необхідність припинення лікування Еліфором та/або супутніми серотонінергічними засобами (див. «Особливості застосування»).

Препарати, що впливають на гемостаз, у тому числі нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), аспірин і варфарин та інші.

Одночасне застосування Еліфору з антитромбоцитарними або антикоагулянтними засобами підвищує ризик кровотечі. Це може бути зумовлене впливом лікарського засобу Еліфор на вивільнення серотоніну тромбоцитами.

Необхідний ретельний нагляд за пацієнтами, які отримують антитромбоцитарні або антикоагулянтні засоби, на предмет появи кровотечі під час початку або припинення лікування Еліфором (див. «Особливості застосування»).

Препарати, які переважно метаболізуються СYP2D6, такі, як дезипрамін, атомоксетин, декстрометорфан, метопролол, небіволол, перфеназин, толтеродин.

Одночасне застосування Еліфору підвищує C_{max} та AUC препаратів, які переважно метаболізуються СYP2D6, що збільшує ризик токсичності препаратів-субстратів СYP2D6.

При одночасному застосуванні з Еліфором у дозі 100 мг слід призначати звичайну початкову дозу чи менше для препаратів, які метаболізуються СYP2D6. Дозу цих препаратів необхідно зменшити наполовину, при одночасному застосуванні з 400 мг Еліфору.

Лікарські засоби, які не мають клінічно важливих взаємодій з препаратом Еліфор

За даними фармакокінетичних досліджень, корекція дози не потрібна для лікарських засобів, які переважно метаболізуються СYP3A4 (наприклад, мідазолам), або лікарських засобів, які метаболізуються обома ізоферментами СYP2D6 та СYP3A4 (наприклад, тамоксифен, арипіпразол), у разі одночасного застосування з Еліфором (див. «Фармакологічні властивості»).

Алкоголь

Еліфор не збільшує порушення психічних і моторних навичок, що спричинені етанолом. Однак, як і під час прийому інших препаратів, що діють на центральну нервову систему, пацієнтам слід рекомендувати уникати прийому алкоголю під час застосування Еліфору.

Вплив лікарського засобу на результати лабораторних досліджень

Повідомлялося про хибно-позитивні імунологічні скринінгові аналізи сечі на фенциклідин та амфетамін у пацієнтів, які застосовують десвенлафаксин. Це пов'язано з відсутністю специфічності скринінг-тестів. Хибно-позитивні результати аналізів можна очікувати протягом декількох днів після припинення прийому десвенлафаксину. Підтвердні тести, такі як газова хроматографія/мас-спектрометрія, можуть відрізнити десвенлафаксин від фенциклідину та амфетаміну.

Особливості застосування.

Суїцидальні думки та поведінка у дітей, підлітків і молодих людей

Пацієнти з ВДР, як дорослі, так і діти, незалежно від того, застосовують вони антидепресанти чи ні, можуть зіткнутися з посиленням депресії, виникненням суїцидальних ідей і поведінки (суїцидальності) або незвичайними змінами у поведінці, і цей ризик може зберігатися до настання стійкої ремісії. Відомо, що депресія та деякі інші психічні розлади є факторами ризику самогубства; самі ці розлади є його чіткими передвісниками. Однак антидепресанти можуть відігравати певну роль у посиленні депресії та появі суїцидальності у деяких пацієнтів на ранніх етапах лікування. Узагальнені аналізи короткострокових плацебо-контрольованих досліджень антидепресантів (СІЗЗС та інших) продемонстрували, що ці препарати підвищують ризик суїцидальних думок і поведінки (суїцидальності) у дітей, підлітків і молодих людей (віком від 18 до 24 років) з ВДР та іншими психічними розладами. Короткострокові дослідження не показують збільшення ризику суїцидальності під час прийому антидепресантів порівняно з плацебо у дорослих віком від 24 років; спостерігалось зниження ризику суїцидальності під час прийому антидепресантів порівняно з плацебо у дорослих віком від 65 років.

Об'єднаний аналіз плацебо-контрольованих досліджень серед дітей та підлітків з ВДР, обсессивно-компульсивними розладами (ОКР) або іншими психічними розладами включав загалом

24 короткострокових дослідження 9 антидепресантів з участю більш ніж 4400 пацієнтів. Об'єднаний аналіз плацебо-контрольованих досліджень з участю дорослих з ВДР або іншими психічними розладами включав загалом 295 короткострокових досліджень (середня тривалість 2 місяці) 11 антидепресантів серед більш ніж 77 000 пацієнтів. Спостерігалися значні відмінності в ризику суїцидальності між препаратами, однак з тенденцією до збільшення з участю більш молодих пацієнтів майже в усіх досліджуваних препаратах. Спостерігалися відмінності абсолютного ризику суїцидальності серед різних показань; найвищий рівень спостерігався при ВДР. Проте відмінності у ризику (препарати порівняно з плацебо) були відносно стабільними у вікових групах і при різних показаннях. У жодному з педіатричних досліджень самогубств не сталося. Спостерігалися самогубства у дослідженнях серед дорослих, але кількість була недостатньою для будь-якого висновку про вплив препаратів на самогубства.

Невідомо, чи поширюється ризик суїцидальності на тривале застосування, тобто довше за кілька місяців. Однак, згідно з даними плацебо-контрольованих досліджень з участю дорослих пацієнтів з депресією, є істотні докази того, що застосування антидепресантів може відкласти рецидив депресії. **Стан усіх пацієнтів, які проходять лікування антидепресантами за будь-якими показаннями, слід належним чином контролювати та спостерігати за клінічним погіршенням, суїцидальністю та незвичними змінами у поведінці, особливо під час перших кількох місяців курсу лікування або під час зміни дози (збільшення або зниження).**

Тривожність, збудження, панічні атаки, безсоння, дратівливість, ворожість, агресивність, імпульсивність, акатизія (психомоторне занепокоєння), гіпоманія та манія були зареєстровані у дорослих та дітей, які застосовували антидепресанти для лікування ВДР, а також за іншими показаннями, психіатричними та непсихіатричними. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між появою таких симптомів і посиленням депресії та/або виникненням суїцидальних імпульсів встановлено не було, існують побоювання, що такі симптоми можуть бути передумовою виникнення суїцидальності.

Слід розглядати зміну терапевтичної схеми, включаючи можливу відміну застосування препарату, для пацієнтів, депресія яких постійно посилюється або у яких виникає суїцидальність чи симптоми, які можуть бути передвісниками посилення депресії або суїцидальності, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, з різким початком або не спостерігалися у пацієнта до лікування.

Якщо було прийнято рішення припинити лікування, препарат слід відмінити, поступово знижуючи дозу, так швидко, як це можливо, але враховуючи, що різке припинення може бути пов'язано з певними симптомами (див. «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Слід попереджати сім'ї та піклувальників пацієнтів, які застосовують антидепресанти та проходять лікування ВДР або інших захворювань, психіатричних та непсихіатричних, про необхідність спостерігати за пацієнтами щодо появи збудження, дратівливості, незвичних змін у поведінці та інших симптомів, описаних вище, а також появи суїцидальності і негайно повідомляти про такі симптоми медичних працівників.

Обстеження пацієнтів з метою виявлення біполярного розладу

Епізод ВДР може бути первісним симптомом біполярного розладу. Вважається (хоча це не встановлено в контрольованих дослідженнях), що лікування такого епізоду тільки антидепресантами може підвищувати імовірність прискорення змішаного/маніакального епізоду у пацієнтів з ризиком розвитку біполярного розладу. Невідомо, чи демонструють описані вище симптоми імовірність цього прискорення. Однак до початку лікування антидепресантами слід проводити належне обстеження пацієнтів з симптомами депресії для визначення, чи є у них ризик біполярного розладу; таке обстеження повинно включати докладний психіатричний анамнез, включаючи історію самогубств у сім'ї, біполярні розлади і депресії. Еліфор не слід застосовувати у лікуванні біполярної депресії.

Серотоніновий синдром

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН), у тому числі Еліфор, здатні викликати серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя. Ризик підвищується у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами (у тому числі триптани, трициклічні антидепресанти, фентаніл, літій, трамадол, триптофан, буспірон, амфетаміни і звіробій) і препаратами, які знижують метаболізм серотоніну, зокрема, інгібіторами MAO (див. «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серотоніновий синдром також може виникати під час застосування цих препаратів окремо.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану (наприклад,

збудження, галюцинації, марення і кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, коливання артеріального тиску, запаморочення, потовиділення, припливи, гіпертермія), нервово-м'язові прояви (наприклад, тремор, ригідність, міоклонус, гіперрефлексія, порушення координації), судоми та шлунково-кишкові прояви (наприклад, нудота, блювання, діарея).

Одночасне застосування Еліфору з інгібіторами MAO протипоказане. До того ж не слід призначати Еліфор пацієнтам, які проходять лікування інгібіторами MAO, такими як лінезолід або метиленовий синій для внутрішньовенного застосування. Повідомлення про застосування метиленового синього іншими способами (наприклад, пероральні таблетки або місцеві ін'єкції) відсутні. Якщо є необхідність почати лікування інгібіторами MAO, такими як лінезолід або внутрішньовенний метиленовий синій, пацієнт повинен припинити застосування Еліфору до початку лікування інгібіторами MAO (див. «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідне спостереження за всіма пацієнтами, які приймають Еліфор, щодо виникнення серотонінового синдрому. У разі появи вищезгаданих симптомів слід негайно припинити лікування Еліфором і будь-якими супутніми серотонінергічними засобами та розпочати відповідне симптоматичне лікування. Якщо одночасне застосування Еліфору з іншими серотонінергічними засобами клінічно виправдане, пацієнтів слід проінформувати про підвищення ризику серотонінового синдрому та відстежувати стан пацієнтів для своєчасного виявлення ознак серотонінового синдрому.

Підвищений артеріальний тиск

Пацієнти, які отримують Еліфор, повинні регулярно контролювати артеріальний тиск, оскільки збільшення артеріального тиску спостерігалось у клінічних дослідженнях (див. «Побічні реакції»). До початку лікування Еліфором слід встановити контроль над показниками артеріального тиску пацієнтам з артеріальною гіпертензією в анамнезі. Слід дотримуватись обережності при лікуванні хворих з уже наявною артеріальною гіпертензією, серцево-судинними та цереброваскулярними розладами, які можуть посилюватися з підвищенням артеріального тиску. Повідомлялося про випадки підвищеного артеріального тиску, що вимагали негайного лікування, під час застосування Еліфору.

Стійке підвищення артеріального тиску може мати несприятливі наслідки. Для пацієнтів, у яких виникає стійке підвищення артеріального тиску під час прийому Еліфору, слід розглянути доцільність зниження дози або припинення терапії (див. «Побічні реакції»).

Підвищений ризик кровотечі

Препарати, які перешкоджають пригніченню зворотного захоплення серотоніну, у тому числі Еліфор, збільшують ризик кровотеч. Супутнє застосування аспірину, нестероїдних протизапальних препаратів, варфарину та інших антикоагулянтів може збільшувати цю небезпеку. Опис клінічних випадків та епідеміологічні дослідження («випадок-контроль» і когортні дослідження) продемонстрували зв'язок між застосуванням препаратів, які впливають на зворотне захоплення серотоніну, і виникненням шлунково-кишкової кровотечі. Випадки кровотечі, пов'язані з СІЗС та СІЗСН, варіювалися від екхімозу, гематоми, носової кровотечі і петехії до кровотечі, небезпечної для життя.

Пацієнтів необхідно проінформувати про ризик кровотечі, пов'язаний із супутнім застосуванням Еліфору та антитромбоцитарних або антикоагулянтних препаратів. Якщо пацієнт приймає варфарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження за показниками коагуляції під час початку лікування, титрування або відміни Еліфору.

Закритокутова глаукома

Розширення зіниць, яке виникає під час застосування багатьох антидепресантів, включаючи Еліфор, може спричинити гострий напад закритокутової глаукоми у пацієнта з анатомічно вузькими кутами, якому не проводили класичну іридєктомію. Слід уникати застосування антидепресантів, у тому числі Еліфору, пацієнтам з нелікованими анатомічно вузькими кутами.

Активация манії/гіпоманії

У всіх дослідженнях фази 2 і фази 3 ВДР манії спостерігалися приблизно у 0,02 % пацієнтів, які отримували Еліфор. Активация манії/гіпоманії спостерігалася також у невеликої кількості пацієнтів з великим афективним розладом, які отримували інші зареєстровані антидепресанти. Як і всі інші антидепресанти, Еліфор слід застосовувати з обережністю пацієнтам з манією або гіпоманією в особистому або сімейному анамнезі.

Синдром відміни

Побічні реакції після відміни серотонінергічних антидепресантів, особливо раптової відміни,

включають: нудоту, пітливість, дисфоричний настрій, дратівливість, збудження, запаморочення, розлади чутливості (наприклад, парестезії, такі як відчуття електричного струму), тремор, тривожність, сплутаність свідомості, головний біль, млявість, емоційну лабільність, безсоння, гіпоманію, шум у вухах і судоми. Рекомендується поступове зниження дози замість різкого припинення, якщо це можливо (див. «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Судомні напади

Випадки судом були зареєстровані у передреєстраційних клінічних дослідженнях Еліфору. Системний аналіз дії Еліфору не проводили серед пацієнтів з епілепсією. Пацієнти з судомами в анамнезі були виключені з передреєстраційних клінічних досліджень. Еліфор слід призначати з обережністю пацієнтам з епілепсією.

Гіпонатріємія

Гіпонатріємія може виникати в результаті лікування СІЗЗС і ІЗЗСН, у тому числі Еліфором. У багатьох випадках гіпонатріємія є результатом синдрому невідповідної секреції антидіуретичного гормону. Випадки коли рівень натрію сироватки крові був би нижче 110 ммоль/л, не зареєстровані. Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку гіпонатріємії під час лікування СІЗЗС і ІЗЗСН. Крім того, у пацієнтів, які застосовують сечогінні засоби, або при дегідратації з інших причин, ризик виникнення гіпонатріємії також підвищений (див. розділ «Спосіб застосування та дози» підрозділ «Застосування в особливих групах» та «Фармакологічні властивості»). Для пацієнтів із симптомами гіпонатріємії може потребуватися відміна Еліфору та проведення відповідних медичних заходів.

Симптоми гіпонатріємії включають: головний біль, труднощі з концентрацією уваги, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, слабкість і втрату рівноваги, що може призвести до падінь. Симптоми, пов'язані з більш тяжкими та/або гострими випадками, включали: галюцинації, непритомність, судоми, кому, зупинку дихання та летальний наслідок.

Інтерстиційна хвороба легенів та еозинофільна пневмонія

Рідко повідомлялося про виникнення інтерстиційної хвороби легенів та еозинофільної пневмонії, що були пов'язані із застосуванням венлафаксину (вихідна речовина Еліфору). Можливість цих побічних реакцій слід розглядати у пацієнтів, які застосовують Еліфор та звертаються з прогресуючою задишкою, кашлем або дискомфортом у грудях. Такі пацієнти мають проходити негайне медичне обстеження, також слід розглянути припинення лікування Еліфором.

Застосування пацієнтам літнього віку

З 4158 пацієнтів, які брали участь у передреєстраційних клінічних дослідженнях Еліфору, 6 % були віком від 65 років. У цілому не спостерігалось відмінностей у показниках безпеки та ефективності між цими пацієнтами та пацієнтами молодшого віку, проте в короткострокових плацебо-контрольованих дослідженнях спостерігався вищий рівень систолічної ортостатичної гіпотонії у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з пацієнтами віком < 65 років, які отримували Еліфор. Для пацієнтів літнього віку слід враховувати можливий обмежений нирковий кліренс Еліфору при визначенні дози.

СІЗЗС та ІЗЗСН, у тому числі Еліфор, були пов'язані з випадками клінічно значущої гіпонатріємії у пацієнтів літнього віку, які, можливо, мали підвищений ризик виникнення цих побічних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Резюме ризиків

Не існує опублікованих досліджень застосування Еліфору вагітним жінкам. Проте в опублікованих епідеміологічних дослідженнях впливу вихідної сполуки – венлафаксину - на вагітних жінок не повідомлялося про чіткий зв'язок з небажаним впливом на розвиток вагітності. Існують ризики, пов'язані з нелікованою депресією у вагітних, а також із впливом ІЗЗСН та СІЗЗС, включаючи Еліфор, під час вагітності.

Розрахунковий фоновий ризик виникнення серйозних вроджених дефектів та невиношування вагітності для популяції невідомий. Усі вагітності мають фоновий ризик вроджених дефектів, невиношування або інших небажаних результатів.

Материнський та/або ембріофетальний ризик, пов'язаний із захворюванням

Проспективне довготривале дослідження з участю 201 жінки з великим депресивним розладом (ВДР) в анамнезі, в еутимічному стані на початку вагітності, продемонструвало, що жінки, які припинили прийом антидепресантів у період вагітності, частіше страждали від рецидиву великої депресії, ніж жінки, які продовжували застосовувати антидепресанти.

Інформація про вплив препарату на організм матері і плода/новонародженого

Дія ІЗЗСН на середніх та пізніх строках вагітності підвищує ризик прееклампсії, а дія ІЗЗСН незадовго до пологів збільшує ризик післяпологової кровотечі.

Необхідно спостерігати за станом новонароджених, які народилися від матерів, що приймали Еліфор у III триместрі вагітності, на предмет виявлення ознак синдрому відміни препарату. Застосування ІЗЗСН або СІЗЗС на пізніх строках вагітності підвищує у новонароджених ризик ускладнень, які потребують тривалої госпіталізації, штучної вентиляції легень та зондового харчування. Такі ускладнення можуть виникнути відразу після пологів. Повідомлялося про пригнічення дихання, ціаноз, апное, судоми, температурну нестабільність, труднощі у годуванні, блювання, гіпоглікемію, гіпотонію, гіпертонію, гіперрефлексію, тремор, нервозність, дратівливість і постійний плач. Ці особливості відповідають або прямій токсичній дії СІЗЗС і ІЗЗСН або, можливо, синдрому відміни препарату. Слід зазначити, що в деяких випадках клінічна картина відповідає серотоніновому синдрому (див. «Особливості застосування»).

В опублікованих епідеміологічних дослідженнях впливу вихідної сполуки - венлафаксину - на вагітних жінок не повідомлялося про чіткий зв'язок із серйозними вродженими дефектами або невиношуванням вагітності. Але, ці дослідження не дозволяють встановити або виключити будь-який ризик, пов'язаний із прийомом препарату, під час вагітності.

При пероральному введенні десвенлафаксину сукцинату вагітним щурам і кроликам, у період органогенезу в дозах до 300 мг/кг/добу і 75 мг/кг/добу відповідно, тератогенні ефекти не спостерігалися. Ці дози асоціювалися з підвищенням концентрації в плазмі (AUC) у 19 разів (щури) та 0,5 разу (кролики) порівняно з концентрацією при дозі 100 мг на добу для дорослої людини. Однак, спостерігалось зменшення маси плодів та затримка осифікації скелета у щурів, що було пов'язано з материнською токсичністю при найвищій дозі, при цьому AUC при дозі, що не викликає ефектів, в 4,5 разу перевищувала AUC при дозі 100 мг на добу для дорослої людини.

При пероральному введенні десвенлафаксину сукцинату вагітним щурам протягом періоду гестації та лактації спостерігалось зменшення маси тіла потомства та підвищення летальності в перші чотири дні лактації. Причина цих летальних випадків невідома.

Годування груддю

Доступні обмежені дані з наукових публікацій вказують на низькі рівні десвенлафаксину в грудному молоці та демонструють відсутність побічних реакцій у дітей на грудному вигодовуванні. Немає відомостей про вплив десвенлафаксину на утворення молока.

Необхідно оцінити переваги грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері в лікуванні Еліфором і будь-яку небажану дію від впливу основного захворювання матері або від застосування Еліфору для дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні.

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

Пацієнтам не слід керувати небезпечними механізмами, у тому числі транспортними засобами, до тих пір, поки вони не впевняться, що Еліфор не чинить впливу на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Еліфор становить 50 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Еліфор слід застосовувати приблизно в один і той же час кожен день. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи рідиною, не розламувати, не подрібнювати, не розжовувати та не розчиняти. У клінічних дослідженнях дози від 50 до 400 мг на добу були ефективними, додаткового ефекту від застосування препарату в дозах понад 50 мг на добу не спостерігалось, а побічні реакції та ризик розвитку синдрому відміни були частішими при більш високих дозах. Якщо лікар, базуючись на результатах клінічної оцінки стану пацієнта, приймає рішення, що збільшення дози понад 50 мг на добу для певного пацієнта є доцільним, максимальна рекомендована доза не повинна перевищувати 100 мг на добу.

Під час припинення терапії рекомендується поступове зниження дози, якщо це можливо, з метою мінімізації симптомів відміни.

Застосування в особливих групах

Пацієнти з порушенням функції нирок

Максимальна рекомендована доза для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс

креатиніну [КК] за 24 години від 30 до 50 мл/хв за формулою Кокрофта – Голта) становить 50 мг на добу. Максимальна рекомендована доза для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (КК від 15 до 29 мл/хв, за формулою Кокрофта – Голта) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН, КК < 15 мл/хв, за формулою Кокрофта – Голта) становить 50 мг через день. Не слід давати додаткові дози пацієнтам після діалізу (див. «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Рекомендована доза для пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю (від 7 до 15 балів за класифікацією Чайлда — П'ю) становить 50 мг на добу. Підвищення дози вище 100 мг на добу не рекомендується (див. «Фармакологічні властивості»).

Підтримуюча терапія

Існує загальна думка, що гострі епізоди ВДР вимагають безперервної терапії лікарськими засобами протягом декількох місяців або довше. Ефективність довготривалого застосування Еліфору (50-400 мг) було встановлено у двох дослідженнях підтримуючої терапії. Слід проводити періодичну оцінку стану пацієнта для визначення необхідності продовження терапії.

Відміна лікарського засобу Еліфор

Після відміни Еліфору можуть виникати побічні реакції (див. «Особливості застосування»). Рекомендується поступове зниження дози Еліфору замість різкого припинення, якщо це можливо.

Переведення пацієнтів з інших антидепресантів на Еліфор

Повідомлялося про симптоми відміни під час переведення пацієнтів з інших антидепресантів, у тому числі венлафаксину, на Еліфор. Зниження дози початкового антидепресанта може бути необхідним для мінімізації симптомів відміни.

Терапія інгібіторами MAO для лікування психічних розладів

Принаймні 14 днів має пройти між припиненням застосування інгібітора MAO, призначеного для лікування психічних розладів, і початком терапії Еліфором, і принаймні 7 днів має пройти після відміни Еліфору до початку терапії інгібітором MAO, призначеним для лікування психічних розладів.

Застосування Еліфору з іншими інгібіторами MAO, такими як лінезолід або метиленовий синій

Не слід розпочинати терапію Еліфором, якщо пацієнт проходить лікування лінезолідом або метиленовим синім для внутрішньовенного застосування, через збільшення ризику виникнення серотонінового синдрому. Для пацієнта, який вимагає невідкладної терапії психічного стану, слід розглянути інші методи, у тому числі госпіталізацію.

У деяких випадках пацієнт, який вже отримує Еліфор, може потребувати термінового лікування лінезолідом або метиленовим синім для внутрішньовенного застосування. Якщо немає прийнятної альтернативи лінезоліду або метиленовому синьому і потенційна користь від застосування цих препаратів перевищує ризики серотонінового синдрому у конкретного пацієнта, Еліфор слід скасувати негайно і почати лікування лінезолідом або метиленовим синім для внутрішньовенного застосування. Стан пацієнта слід відстежувати на наявність симптомів серотонінового синдрому протягом 7 днів або до 24 годин після прийому останньої дози лінезоліду або метиленового синього для внутрішньовенного застосування, залежно від того, що настане раніше. Терапію Еліфором можна відновити через 24 години після застосування останньої дози лінезоліду або метиленового синього для внутрішньовенного введення.

Ризик одночасного застосування метиленового синього для внутрішньовенного введення або в інших формах (наприклад, у формі пероральних таблеток або шляхом місцевої ін'єкції) у дозах, значно нижчих за 1 мг/кг, невідомий. Лікар має враховувати можливість виникнення симптомів серотонінового синдрому під час такого застосування.

Діти.

Безпека та ефективність Еліфору для лікування великого депресивного розладу у дітей не були встановлені, тому препарат не застосовують цієї вікової категорії пацієнтів.

Ефективність не було продемонстровано у двох адекватних і належним чином контрольованих 8-тижневих рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях у паралельних групах за участю 587 пацієнтів (віком від 7 до 17 років), у яких лікували ВДР.

Антидепресанти, такі як Еліфор, підвищують ризик суїцидальних думок та поведінки у дітей (див. «Особливості застосування»).

Застосування Еліфору супроводжувалося зниженням маси тіла в плацебо-контрольованих дослідженнях у дітей з ВДР. Частота втрати маси тіла ($\geq 3,5$ % від початкової маси) становила 22 %, 14 % і 7 % у пацієнтів, які отримували лікування низькими дозами Еліфору, високими

дозами Еліфору та плацебо відповідно.

Ризик, пов'язаний з довгостроковим застосуванням Еліфору, оцінювали в 6-місячних відкритих додаткових дослідженнях за участю дітей віком від 7 до 17 років з ВДР. У дітей віком від 7 до 17 років спостерігалися середні зміни маси тіла в межах очікуваних змін на основі даних, отриманих від їхніх однолітків тієї ж статі.

У клінічних дослідженнях при порівнянні з дорослими пацієнтами, які отримували таку саму дозу Еліфору, експозиція десвенлафаксину була аналогічною у підлітків віком від 12 до 17 років та на 30 % вищою у дітей віком від 7 до 11 років.

Передозування.

Досвід клінічних досліджень передозування десвенлафаксину сукцинату у людей обмежений. Проте десвенлафаксин (Еліфор) є основним активним метаболітом венлафаксину. Нижче зазначені повідомлення про передозування венлафаксину.

У післяреєстраційному застосуванні передозування венлафаксину відбувалося переважно в поєднанні з алкоголем та/або іншими препаратами. Найчастішими симптомами були тахікардія, зміни рівня свідомості (від сонливості до коми), мідріаз, судоми та блювання. Повідомлялося про зміни на електрокардіограмі (наприклад, пролонгація інтервалу QT, блокада ніжки пучка Гіса, пролонгація QRS), синусову та шлуночкову тахікардію, брадикардію, гіпотонію, гострий некроз скелетних м'язів, запаморочення, некроз печінки, серотоніновий синдром і летальний наслідок.

Опубліковані ретроспективні дослідження свідчать, що передозування венлафаксину може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку летальних наслідків порівняно з антидепресантами СІЗЗС, але ризик розвитку летальних наслідків венлафаксину нижчий, ніж у трициклічних антидепресантів. Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що пацієнти, які отримують венлафаксин, мають більш високий рівень наявних до лікування факторів ризику суїциду, ніж пацієнти, які отримують СІЗЗС. Якою мірою підвищений ризик летальних наслідків можна віднести до токсичності венлафаксину при передозуванні, не з'ясовано, на відміну від деяких інших показників токсичності у пацієнтів, які отримують венлафаксин.

Лікування передозування. Специфічні антидоти до Еліфору невідомі. Рекомендована симптоматична та підтримуюча терапія, моніторинг серцевого ритму та життєвих показників.

Побічні реакції.

Безпека десвенлафаксину була встановлена у клінічних дослідженнях з участю 7785 пацієнтів із ВДР, яким застосовували щонайменше одну дозу десвенлафаксину в діапазоні доз від 10 до 400 мг/добу. Безпека довготривалого застосування була оцінена у більш ніж 2000 суб'єктів із ВДР, яким застосовували десвенлафаксин протягом не менше 6 місяців, та у 400 пацієнтів, які приймали десвенлафаксин протягом 1 року.

У більшості випадків побічні реакції найчастіше спостерігалися протягом першого тижня лікування та були від легкого до помірного ступеня тяжкості. Частота виникнення небажаних реакцій загалом була дозозалежною.

Нижче наведено побічні реакції, про які повідомлялося у ході передреєстраційних клінічних досліджень застосування десвенлафаксину у дозах від 10 до 400 мг для лікування ВДР. Частота виникнення небажаних реакцій класифікується за такою шкалою: дуже часто – $\geq 1/10$; часто – $\geq 1/100$ і $< 1/10$; нечасто – $\geq 1/1000$ і $< 1/100$; рідко – $\geq 1/10000$ і $\leq 1/1000$; дуже рідко – $< 1/10000$; частота невідома – не можна встановити частоту на підставі наявних даних. Побічні реакції з частотою $< 1\%$ розраховувалися вручну; реакції з частотою $\geq 1\%$ були класифіковані як зазначено нижче.

У кожній групі за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

З боку імунної системи: нечасто – підвищена чутливість.

З боку метаболізму та харчування: часто – знижений апетит; рідко – гіпонатріємія.

З боку психіки: дуже часто – безсоння; часто – тривога, нервозність, аноргазмія, зниження статевого потягу, незвичайні сновидіння; нечасто – деперсоналізація, незвичайний оргазм, синдром відміни; рідко – галюцинації, гіпоманія, манія.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, головний біль; часто – сонливість, тремор, порушення уваги, парестезія, дисгевзія; нечасто – синкопе; рідко – судоми, дистонія; частота

невідома – серотоніновий синдром**.

З боку органів зору: нечасто – мідріаз, нечіткий зір.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часто – дзвін у вухах, вертиго.

З боку серця: часто – тахікардія, відчуття серцебиття, частота невідома – кардіоміопатія такоцубо**.

З боку судин: часто – припливи; нечасто – холод у кінцівках, ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: часто – позіхання; нечасто – носова кровотеча.

З боку травної системи: дуже часто – нудота, сухість у роті, запор; часто – блювання, діарея; частота невідома – гострий панкреатит**.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже часто – гіпергідроз; часто – висипання; нечасто – алопеція; рідко – ангіоневротичний набряк**, реакція фоточутливості; частота невідома – синдром Стівенса — Джонсона**.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: нечасто – скелетно-м'язова ригідність.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – протеїнурія, затримка сечі, утруднений початок сечовипускання.

З боку статевих органів і молочної залози: часто – еректильна дисфункція*, відстрочена еякуляція*, відсутність еякуляції*; нечасто – статева дисфункція, порушення еякуляції*.

Загальні порушення: часто – втомлюваність, астенія, озноб, відчуття тривожності, дратівливість.

Лабораторні дослідження: часто – підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла; нечасто – відхилення від норми показників функціональної проби печінки, збільшення кількості тригліцеридів у крові, підвищення рівнів пролактину в крові, підвищення рівнів холестерину в крові.

* Частота розрахована лише на підставі даних, отриманих у чоловіків.

** Побічні реакції, виявлені під час застосування лікарського засобу після реєстрації.

Ішемічні побічні реакції з боку серця

У клінічних дослідженнях іноді повідомлялося про ішемічні побічні реакції з боку серця, що включали ішемію міокарда, інфаркт міокарда та закупорку коронарних судин, яка потребувала реваскуляризації, у пацієнтів, які мали чисельні супутні фактори ризику серцевих захворювань. Такі явища спостерігалися у більшій кількості пацієнтів під час лікування десвенлафаксином порівняно з плацебо.

Реакції при припиненні прийому препарату

Припинення (особливо різке) прийому СІЗС/ІЗСН, включаючи десвенлафаксин, зазвичай призводить до синдрому відміни. Побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку з різким припиненням прийому препарату, зниженням дози або поступовим зниженням дози у клінічних дослідженнях ВДР з частотою $\geq 2\%$, включали: запаморочення, синдром відміни, нудоту і головний біль. Загалом симптоми відміни препарату виникали частіше при більш високих дозах та більш тривалому курсі лікування. Ці реакції були легкого або помірного ступеня тяжкості та проходили самостійно, однак у деяких пацієнтів вони могли бути тяжкими та/або тривалими. Таким чином, коли лікування десвенлафаксином більше не потрібне, рекомендується поступово припинити прийом препарату шляхом зниження дози.

Побічні реакції, про які повідомлялося як про причини припинення прийому препарату

У комбінованих 8-12-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях ВДР 8% з 3335 пацієнтів, які отримували десвенлафаксин (від 10 до 400 мг), та 4% з 1873 пацієнтів, які отримували плацебо, припинили лікування через побічні реакції.

Найбільш поширеною побічною реакцією, що призводила до припинення прийому препарату у щонайменше 2% пацієнтів, які проходили лікування десвенлафаксином, у нетривалих дослідженнях (до 12 тижнів) була нудота (2%). У тривалому дослідженні (до 11 місяців), у подвійній сліпій фазі, у пацієнтів, які проходили лікування десвенлафаксином, побічні реакції виникали з більшою частотою, ніж у пацієнтів, які застосовували плацебо, проте, у щонайменше 2% пацієнтів, жодне явище не призводило до припинення прийому препарату.

При застосуванні дози 50 мг десвенлафаксину частота припинення прийому препарату через побічну реакцію (4%) була подібною до такої при прийомі плацебо (4%). При дозах 100 мг і 200 мг десвенлафаксину частота припинення прийому препарату через побічну реакцію становила відповідно 8% і 15%.

Застосування особам літнього віку

У клінічних дослідженнях ВДР із 7785 пацієнтів, які проходили лікування десвенлафаксином, 5%

пацієнтів були віком від 65 років. Між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами не спостерігалось жодної загальної різниці з безпеки та ефективності. Однак у нетривалих плацебо-контрольованих дослідженнях спостерігалось більше випадків систолічної ортостатичної гіпотензії, а у нетривалих і тривалих плацебо-контрольованих дослідженнях відзначалося підвищення систолічного тиску у пацієнтів віком > 65 років порівняно з дорослими віком ≤ 65 років, які проходили лікування десвенлафаксином.

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні інших ІЗЗСН

Хоча шлунково-кишкова кровотеча не вважається побічною реакцією десвенлафаксину, вона є побічною реакцією інших ІЗЗСН і також може виникнути при застосуванні десвенлафаксину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період є важливим заходом. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції згідно з чинними вимогами системи звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки пролонгованої дії по 50 мг № 28: картонна коробка, що містить 2 блістери; по 14 таблеток у блістері;

таблетки пролонгованої дії по 100 мг № 28: картонна коробка, що містить 2 блістери; по 14 таблеток у блістері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ/Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

Дата останнього перегляду. 05.06.2020