

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Velafax

37,5 mg

75 mg

tableta

venlafaksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Velafax tableta sadrži 37.5 mg, odnosno 75 mg venlafaksina u obliku venlafaksinhlorida.

Za pomoćne supstance vidjeti Poglavlje 6.1. - Popis pomoćnih supstanci.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Velafax 37.5 mg tablete su žute do svijetlo žute, ovalne tablete s razdjelnom crtom s obje strane.

Velafax 75 mg tablete su žute do svijetlo žute, okrugle tablete s otisnutim "PLIVA" na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje velikog depresivnog poremećaja.

Prevenција ponavljajućeg velikog depresivnog poremećaja.

4.2 Doziranje i način primjene

Veliki depresivni poremećaji

Uobičajena preporučena doza je 75 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze primjenjene sa obrokom. Ako bolesnici ne pokazuju odgovor na početnu dozu od 75 mg dnevno, doza se može povećati do maksimalne dnevne doze od 375 mg. Povećanje doze se mora provoditi u razmacima od 2 nedjelje ili više. Ako je klinički indikovano zbog težine simptoma, povećanje doze se može provesti u kraćim razmacima, ali ne češće od svaka 4 dana.

Zbog rizika od nastanka neželjenih reakcija povezanih s primijenjenom dozom, povećavanju doze se može pristupiti tek nakon kliničke procjene (vidjeti dio 4.4). Potrebno je primijeniti najnižu djelotvornu dozu održavanja.

Bolesnike je potrebno liječiti odgovarajući period, obično nekoliko mjeseci ili duže. Liječenje je potrebno redovno procjenjivati za svakog individualnog bolesnika. Dugotrajno liječenje također može biti prikladno za prevenciju ponavljajućeg depresivnog poremećaja. U većini slučajeva, preporučena doza u prevenciji ponavljajućeg depresivnog poremećaja je ista kao i za liječenje trenutne epizode.

Antidepresivne lijekove je potrebno primjenjivati tokom najmanje šest mjeseci od nastupa remisije.

Upotreba kod starijih bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba samo na temelju dobi. Međutim, potreban je oprez pri liječenju starijih osoba (npr. zbog mogućeg oštećenja funkcije bubrega, promjena u osjetljivosti i afinitetu neurotransmitera koje se mogu javiti u starijoj dobi). Uvijek treba primijeniti najnižu djelotvornu dozu te pažljivo pratiti bolesnika u slučaju povećavanja doze.

Upotreba kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Ne preporučuje se primjena venlafaksina kod djece i adolescenata.

Kontrolirane kliničke studije kod djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem nisu pokazale djelotvornost venlafaksina u liječenju kod bolesnika tih dobnih skupina (vidi dijelove 4.3 i 4.8).

Djelotvornost i sigurnost upotrebe venlafaksina u drugim indikacijama kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena.

Upotreba kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, općenito je potrebno razmotriti smanjivanje doze za 50%. Međutim, može biti potrebna kod bolesnika doze zbog inter-individualne varijabilnosti u klirensu.

Podaci o primjeni venlafaksina kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Zbog toga je potreban oprez pri primjeni lijeka, a potrebno je razmotriti i smanjenje doze za više od 50%. Takođe je potrebno procijeniti odnos koristi i rizika liječenja kod takvih bolesnika.

Upotreba kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega

Iako dozu nije potrebno prilagođavati kod bolesnika kod kojih je glomerularna filtracija 30-70 ml/min, potreban je oprez. Kod bolesnika koji su na hemodijalizi, te kod onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GF<30 ml/min), potrebno je smanjiti dozu lijeka za 50%. Međutim, može biti potrebna individualno prilagođavanje doze zbog inter-individualne varijabilnosti u klirensu.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja venlafaksinom. Kod prekida terapije venlafaksinom preporučuje se postepeno smanjenje doze kroz najmanje jednu do dvije nedelje, kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma ustezanja nakon prekida terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U slučaju da pri smanjenju doze ili prekidu liječenja nastanu simptomi nepodnošljivi za bolesnika, treba razmotriti povratak na prethodno doziranje. Smanjenje doze može se nastaviti ali u dužim vremenskim razmacima.

Način primjene

Za oralnu upotrebu.

Preporučljivo je da se tablete uzimaju sa hranom, približno u isto vrijeme svakog dana.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi sastojak lijeka.
- Istovremena primjena sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) koja može izazvati serotoninški sindrom sa simptomima kao što su agitacija, tremor i hipertermija. Primjena venlafaksina može započeti najranije 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima.
- Primjena venlafaksina se mora prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Predoziranje

Bolesnike treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov uticaj na CNS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja, te mogućnost štetnih interakcija s venlafaksinom, uključujući učinke depresije CNS-a (dio 4.5). Predoziranje venlafaksinom prijavljivalo se uglavnom u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (dio 4.9).

Kako bi se smanjio rizik od predoziranja, venlafaksin treba propisati u najmanjoj dozi koja je u skladu sa dobrim zbrinjavanjem bolesnika (vidjeti dio 4.9).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija prati povećani rizik od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije. Kako se poboljšanje simptoma ne mora javiti tokom prvih par sedmica terapije ili duže, bolesnici se trebaju u tom periodu pomno pratiti, dok ne nastupi poboljšanje. Općenito je kliničko iskustvo da je rizik od suicida je najveći u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja u kojima se koristi venlafaksin takođe mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ta stanja mogu biti prisutna uz veliki depresivni poremećaj. Iste mjere opreza se provode kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem i kod bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima.

Bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa suicidom ili bolesnici koji pokazuju značajan nivo suicidalnih ideja prije početka liječenja imaju veći rizik za pojavu suicidalnih misli/suicida i trebaju se pomno pratiti tokom liječenja. Meta analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepressivnih lijekova kod odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima, pokazuju povećani rizik od suicidalnog ponašanja, naspram placeba kod bolesnika koji su bili mlađi od 25 godina.

Pažljivo praćenje bolesnika, posebno kod onih s visokim rizikom, je potrebno tokom liječenja, posebno u ranom stadiju liječenja ili nakon promjene doze. Bolesnici (i njegovatelji) se trebaju upozoriti o potrebi praćenja u slučaju bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja, misli i neuobičajenih promjena ponašanja, te u slučaju prisutnosti navedenih simptoma odmah potražiti medicinski savjet.

Serotoninski sindrom

Kao i kod primjene drugih serotonergičkih lijekova, potencijalno životno ugrožavajući serotoninski sindrom ili reakcije slične neuroleptičkom malignom sindromu, mogu se javiti i pri primjeni venlafaksina, posebno u slučaju njegove istovremene primjene s drugim serotonergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina - norepinefrina (SNRI) buprenorfin i triptane, s lijekovima koji oštećuju metabolizam serotonina (poput MAO inhibitora kao npr. metilen plavi) ili sa antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog vegetativnog sistema (tahikardija, nestabilni krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne aberacije (hiperrefleksija, nekoordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, proljev). Najteži oblik serotoninskog sindroma može ličiti na neuroleptički maligni sindrom koji uključuje hipertermiju, grčeve mišića, nestabilnost autonomnog vegetativnog sistema s mogućim brzim promjenama vitalnih znakova i mentalnog statusa.

Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika u slučajevima kada se istovremeno primjenjuje venlafaksin s lijekovima koji utiču na serotonergički/dopaminergički sistem neurotransmisije, posebno pri uvođenju terapije i povećanju doze.

Ne preporučuje se istovremena upotreba venlafaksina s prekursorima serotonina (poput dodataka prehrani koji sadrže triptofan).

Glaukom uskog ugla

Zabilježena je pojava midrijaze pri primjeni venlafaksina. Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s povišenim intraokularnim pritiskom ili bolesnike s rizikom od glaukoma uskog ugla.

Krvni pritisak

O dozi ovisno povišenje krvnog pritiska je često prijavljeno kod bolesnika koji uzimaju venlafaksin. U postmarketinškom praćenju prijavljeni su slučajevi arterijske hipertenzije koji su zahtijevali hitno liječenje. Prije početka liječenja venlafaksinom, potrebno je ustanoviti da li bolesnici imaju visok krvni pritisak ili ranije postojeću hipertenziju. Potrebno je periodično kontrolisati krvni pritisak kod svih bolesnika, a naročito nakon što se započne liječenje venlafaksinom kao i pri svakom povećanju doze. Oprez je potreban kod bolesnika kod kojih primarno stanje može biti ugroženo porastom krvnog pritiska, kao na primjer kod bolesnika s oštećenjem funkcije srca.

Srčana frekvencija

Povećanje srčane frekvencije može se javiti naročito pri uzimanju većih doza. Oprez je potreban kod bolesnika čije stanje može biti ugroženo zbog povećanja srčane frekvencije.

Bolesnici s bolestima srca i rizikom od aritmije

Primjena venlafaksina nije ispitivana kod bolesnika s nedavnim infarktom miokarda ili nestabilnom bolesti srca. Zbog toga se venlafaksin kod takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi produženja QT intervala, „Torsade de Pointes“ (TdP), ventrikularne tahikardije i fatalne srčane aritmije pri primjeni venlafaksina, posebno kod predoziranja ili kod bolesnika kod kojih su prisutni dugi rizični faktori koji mogu uticati na produženje QT intervala/(TdP). Stoga se omjer koristi i rizika uzimanja lijeka mora razmotriti prije propisivanja venlafaksina kod bolesnika s povećanim rizikom nastanka ozbiljnih srčanih aritmija ili produženja QT intervala .

Konvulzije

Kod primjene venlafaksina može doći do pojave konvulzija. Kao i ostale antidepresive, venlafaksin se mora uvoditi s oprezom kod bolesnika s konvulzijama u anamnezi te se takve bolesnike mora pažljivo pratiti. U slučaju pojave konvulzija terapija se mora prekinuti.

Hiponatrijemija

Tokom terapije venlafaksinom mogu se pojaviti slučajevi hiponatrijemije i/ili sindroma pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Takva stanja se obično javljaju kod bolesnika sa

smanjenim volumenom tekućine ili kod dehidriranih bolesnika. Starije osobe, bolesnici na terapiji diureticima, te bolesnici koji iz nekog razloga imaju smanjen volumen tekućine imaju veći rizik od ovih stanja.

Abnormalno krvarenje

Lijekovi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Kod bolesnika koji uzimaju venlafaksin, povećan je rizik od krvarenja na koži i sluznicama uključujući i gastrointestinalno krvarenje. Kao i kod drugih inhibitora ponovne pohrane serotonina, venlafaksin se mora koristiti s oprezom kod bolesnika sa sklonošću krvarenju, uključujući bolesnike koji uzimaju antikoagulanse i inhibitore trombocita.

SSRI/SNRI mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6. i 4.8.).

Serumski kolesterol

U placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju zabilježen je značajan porast serumskog holesterola u 5,3% bolesnika liječenih venlafaksinom u odnosu na 0,0% bolesnika koji su primali placebo tokom najmanje 3 mjeseca. Mjerenja holesterola u serumu treba redovno provoditi u slučajevima dugotrajne terapije venlafaksinom.

Istovremena primjena sa lijekovima za smanjenje tjelesne težine

Sigurnost i djelotvornost liječenja venlafaksinom u kombinaciji s lijekovima za sniženje tjelesne težine, uključujući fentermin, nije utvrđena. Istovremena primjena venlafaksina i lijekova za sniženje tjelesne težine se ne preporučuje. Venlafaksin nije indikovano za smanjenje tjelesne težine, kao monoterapija, niti kao kombinovana terapija.

Manija/hipomanija

Manija/hipomanija se može javiti kod malog djela bolesnika s poremećajem raspoloženja koji su uzimali antidepresive uključujući i venlafaksin. Kao i kod svih antidepresiva, venlafaksin treba s oprezom koristiti kod bolesnika s anamnezom bipolarnog poremećaja ili s bipolarnim poremećajem u porodičnoj anamnezi.

Agresija

Agresija se može javiti kod malog broja bolesnika koji se liječe antidepresivima, uključujući venlafaksin. Ova pojava zabilježena je naročito u vrijeme započinjanja terapije, promjene doziranja, te prestanka terapije.

Kao i ostali antidepresivi, venlafaksin se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o agresivnom ponašanju.

Prekid liječenja

Simptomi ustezanja nakon prestanka uzimanja lijeka su uobičajeni, naročito ako je prekid nastupio naglo (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima, neželjene reakcije nakon prestanka liječenja su se dogodile kod oko 35% bolesnika liječenih venlafaksinom i oko 17% bolesnika na placebo.

Rizik pojave simptoma ustezanja ovisi o različitim faktorima, uključujući trajanje liječenja, dozu i stopu smanjenja doze. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja su omaglica, poremećaji čula (uključujući paresteziju), poremećaji sna (nesanica i intenzivni snovi), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uobičajeno su ti simptomi blagi do umjereni; ipak, kod nekih bolesnika mogu biti i teški. Obično nastaju u prvih nekoliko dana nakon prestanka terapije ali bilo je vrlo rijetkih prijava takvih simptoma i kod bolesnika koji su slučajno propustili uzeti dozu lijeka. Najčešće su ti simptomi samoograničavajući i nestaju unutar 2 nedjelje, iako kod nekih osoba mogu trajati i duže (2-3 mjeseca ili više). Zato se preporučuje da se prilikom prestanka liječenja doza postupno smanjuje kroz nekoliko nedjelja ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina se povezuje s nastankom akatizije koju karakterizira subjektivno neugodan ili uznemirujući nemir praćen potrebom za čestim kretanjem uz nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja na mjestu. Ovaj nemir se češće javlja unutar prvih par nedjelja liječenja. Kod bolesnika kod kojih dođe do razvoja ovih simptoma povećavanje doze može biti štetno.

Suha usta

Pojava suhoće u ustima opisana je u 10% bolesnika koji su uzimali venlafaksin. Ova pojava može povećati rizik od nastanka karijesa, zbog toga je potrebno bolesnike upozoriti na održavanje higijene zubi i usne šupljine.

Dijabetes

Liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili venlafaksinom kod bolesnika koji boluju od dijabetesa može promijeniti kontrolu glikemije. Kontrolu glikemije treba pažljivo pratiti, a možda će biti potrebno prilagođavanje doze inzulina i/ili oralnih antidijabetika.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili uprkos prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Primjena kod djece i adolescenata u dobi do 18 godina

Venlafaksin se ne bi smio primjenjivati u terapiji djece i adolescenata do 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) uočeno je u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se ljekar, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost i dugotrajna neškodljivost venlafaksina u djece i adolescenata do 18 godina u pogledu rasta, razvoja i sazrijevanja.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)

Ireverzibilni neselektivni inhibitori monoaminooksidaza

Venlafaksin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ireverzibilnim, neselektivnim inhibitorima MAO. Interval između prekida terapije s inhibitorima MAO i početka terapije s venlafaksinom treba biti najmanje 14 dana. Terapija inhibitorima MAO može započeti najranije 7 dana nakon prekida terapije venlafaksinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Reverzibilni selektivni inhibitori monoaminooksidaza (moklobemid)

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, ne preporučuje se kombinacija venlafaksina s reverzibilnim i selektivnim MAO inhibitorima, poput moklobemida. Nakon liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima, može se napraviti i razmak kraći od 14 dana, prije uvođenja terapije venlafaksinom. Preporučuje se prekinuti terapiju venlafaksinom najmanje 7 dana prije početka terapije reverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilni neselektivni inhibitori monoaminooksidaza (linezolid)

Antibiotik linezolid je slabo reverzibilan i neselektivan MAO inhibitor, te se ne smije davati bolesnicima koji se liječe venlafaksinom (vidjeti dio 4.4).

Teške neželjene reakcije zabilježene su kod bolesnika koji su nedavno prekinuli terapiju MAO inhibitorom i započeli terapiju venlafaksinom ili koji su upravo prekinuli terapiju venlafaksinom prije uvođenja MAO inhibitora. Te su neželjene reakcije uključivale tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo uz osjećaj vrućine, omaglicu i hipertermiju sa simptomima nalik neuroleptičkom malignom sindromu, napade i smrt.

Serotoninski sindrom

Kao i pri primjeni drugih serotonergičnih lijekova, serotoninski sindrom, potencijalno smrtonosna reakcija, može se javiti i pri primjeni venlafaksina, posebno u slučaju njegove istovremene primjene s drugim lijekovima koji mogu uticati na serotonergički sistem neurotransmisije (kao što su triptani, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, litij, sibutramin, opioidi (npr. buprenorfin, tramadol) ili gospina trava [Hypericum perforatum]), s lijekovima koji oštećuju metabolizam serotonina (poput inhibitora monoaminooksidaze), s prekursorima serotonina (poput dodatka triptofana).

Ako je klinički opravdano istovremeno liječenje venlafaksinom i određenim selektivnim inhibitorom ponovne pohrane serotonina, inhibitorom ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ili agonistom receptora serotonina (triptan), savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno pri uvođenju terapije i povećanju doze. Istovremena primjena venlafaksina i prekursora serotonina (poput dodatka triptofana) se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Supstance koje djeluju na centralni nervni sistem

Rizik primjene venlafaksina u kombinaciji s drugim supstancama koje djeluju na CNS nije sistemski procijenjen. Zbog toga se preporučuje oprez pri primjeni venlafaksina u kombinaciji s drugim supstancama koje djeluju na centralni nervni sistem.

Etanol

Bolesnike treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov uticaj na CNS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja te mogućnost štetnih interakcija s venlafaksinom, uključujući učinke depresije CNS-a.

Lijekovi koji produžuju QT interval

Rizik od QT prolongacije i/ili ventrikularne aritmije je povećan pri istovremenoj primjeni s drugim lijekovima koji produžuju QT interval. Istovremenu primjenu takvih lijekova potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.4). Primjeri takvih lijekova su:

- Ia i III razred antiaritmika (kvinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- neki antipsihotici (tioridazin)
- neki makrolidi (eritromicin)
- neki antihistaminici
- neki kinolonski antibiotici (moksifloksacin).

Ovaj popis nije sveobuhvatan te i druge lijekove poznate po izazivanju produženja QT intervala treba izbjegavati.

Učinak drugih lijekova na venlafaksin

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Farmakokinetičko ispitivanje s ketokonazolom, u CYP2D6 brzih (EM) i sporih metabolizatora (PM), rezultiralo je većim površinama ispod krive venlafaksina (70% kod ispitanika sporih metabolizatora i 21% kod ispitanika brzih metabolizatora), i O-desmetilvenlafaksina (33% kod ispitanika sporih metabolizatora i 23% kod ispitanika brzih metabolizatora) nakon primjene ketokonazola. Istovremena primjena inhibitora CYP3A4 (npr. atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati nivo venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Zbog toga se savjetuje oprez kod bolesnika koji istovremeno uzimaju neki inhibitor CYP3A4 i venlafaksin.

Učinak venlafaksina na druge lijekove

Lijekovi koji se metaboliziraju citohromom P450

In vivo ispitivanja su pokazala da je venlafaksin slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibira CYP3A4 (alprazolam i karbamazepin), CYP1A2 (kofein) i CYP2C9 (tolbutamid) ili CYP2C19 (diazepam) in vivo.

Litij

Pri istovremenoj primjeni venlafaksina i litija može doći do pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio "Serotoninski sindrom").

Diazepam

Venlafaksin nema učinka na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i njegovog aktivnog metabolita, desmetildiazepama. Ne čini se da diazepam utiče na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato postoje li farmakokinetičke i/ili farmakodinamičke interakcije s drugim benzodiazepinima.

Imipramin

Venlafaksin nije pokazao učinak na farmakokinetiku imipramina i njegovog metabolita 2-OH-imipramina. Pri primjeni dnevne doze od 75 mg do 150 mg venlafaksina, uočen je o dozi ovisan porast površine ispod krivulje (AUC) 2-OH-desipramina za 2,5 do 4,5 puta. Imipramin nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni venlafaksina i imipramina.

Haloperidol

Farmakokinetičko ispitivanje s haloperidolom rezultiralo je s 42% smanjenim ukupnim klirensom, porastom vrijednosti AUC od 70% i porastom C_{max} haloperidola za 88% bez promjene poluvremena eliminacije za haloperidol. Ovo je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika koji su istovremeno liječeni venlafaksinom i haloperidolom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Risperidon

Venlafaksin je povećao površinu ispod krivulje (AUC) risperidona za oko 50%, ali nije značajnije promijenio farmakokinetički profil ukupne aktivne supstance (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Metoprolol

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija pri istovremenoj primjeni venlafaksina i metoprolola, kod zdravih dobrovoljaca, došlo je do porasta koncentracija metoprolola u plazmi za oko 30-40%, bez promjene koncentracija u plazmi njegovog aktivnog metabolita, α -hidroksimetoprolola. Klinički značaj ove interakcije nije poznat kod hipertenzivnih bolesnika. Metoprolol nije promijenio farmakokinetički profil venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita O-desmetilvenlafaksina. Prilikom istovremene primjene venlafaksina i metoprolola, neophodan je oprez.

Indinavir

Farmakokinetičko ispitivanje indinavira i venlafaksina pokazala je 28% smanjenje AUC-a i 36% smanjenje C_{max} indinavira. Indinavir nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Oralni kontraceptivi

Zabilježeni su slučajevi neželjene trudnoće kod žena koje su uzimale oralne kontraceptive istovremeno s venlafaksinom. Nema jasnih dokaza da je trudnoća posljedica interakcije lijeka s venlafaksinom. Nije provedeno ispitivanje interakcija hormonskih kontraceptiva i venlafaksina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji dovoljno podataka o primjeni venlafaksina tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Venlafaksin se ne smije davati trudnicama, osim u slučaju kad je očekivana korist za majku veća od potencijalnog rizika za dijete.

Kao i prilikom primjene drugih inhibitora ponovne pohrane serotonina (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina/inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina), kod novorođenčadi se mogu javiti simptomi ustezanja ako se venlafaksin primjenjuje do neposredno prije poroda ili sve do poroda. Kod određenog su se broja novorođenčadi, izloženih venlafaksinu krajem trećeg tromjesečja trudnoće, razvile komplikacije koje su zahtijevale nazogastrično hranjenje, respiratornu potporu ili produženu hospitalizaciju. Takve se komplikacije mogu javiti odmah nakon poroda.

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u trudnoći, a posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta. Iako nisu provedena ispitivanja o povezanosti perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta i terapije inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, taj se potencijalni rizik ne može isključiti za venlafaksin uzimajući u obzir mehanizam njegovog djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti lijeku iz grupe SSRI/SNRI tokom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Sljedeći su simptomi zabilježeni kod novorođenčadi čije su majke uzimale selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina/inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u kasnoj trudnoći: razdražljivost, tremor, hipotonija, stalno plakanje i teškoće pri sisanju ili spavanju. Ti simptomi mogu biti zbog serotonergičkih učinaka ili simptoma izloženosti lijeku. U većini su slučajeva komplikacije primijećene odmah ili unutar 24 sata od poroda.

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit O-desmetilvenlafaksin izlučuju se u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Zbog toga, treba donijeti odluku o nastavku/prestanku dojenja ili

nastavku/prestanku uzimanja venlafaksina, pritom uzimajući u obzir koristi od dojenja za dijete i koristi od primjene venlafaksina za majku.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motnim vozilima i mašinama).

Svaki psihoaktivni lijek može umanjiti sposobnost prosuđivanja, razmišljanja ili motoričkih vještina. Zbog toga bolesnike koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (>1/10) venlafaksina bile su mučnina, suha usta, glavobolja i znojenje (uključujući noćno znojenje).

Neželjene reakcije su razvrstane po organskim sistemima i učestalosti.

Učestalost se definira kao:

vrlo često (javlja se kod više od 1 na 10 bolesnika); često (javlja se kod 1 do 10 na 100 bolesnika); manje često (javlja se kod 1 do 10 na 1.000 bolesnika); rijetko (javlja se kod 1 do 10 na 10.000 bolesnika); vrlo rijetko (javlja se kod manje od 1 na 10.000 bolesnika); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti učestalost iz raspoloživih podataka).

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema					Trombocitopenija, krvne diskrazije, (uključujući agranulocitozu, aplastičnu anemiju, neutropeniju i pancitopeniju)
Poremećaji imunog sistema					Anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit			Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji		Konfuzija, depersonalizacija, anorgazmija, smanjen libido, nervoza, nesаница, neobični snovi	Halucinacije, derealizacija, agitacija, abnormalan orgazam(žene), apatija, hipomanija, škripanje zubima	Manija	Suicidalne ideje i ponašanje*, delirijum, agresija**
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica, glavobolja***	Somnolencija, tremor, parestezije, hipertoniја	Akatizija/ psihomotorni nemir, sinkopa, mioklonus, poremećena kordinacija i	Konvulzije	Neuroleptički maligni sindrom (NMS), serotoniniski sindrom, ekstrapiramidni

			ravnoteža, disgeuzija		poremećaji (uključujući distoniju i diskineziju), tardivna diskinezija
Poremećaji oka		Poremećaj vida uključujući zamagljen vid, midrijaza, poremećaj akomodacije			Glaukom zatvorenog ugla
Poremećaji uha i lavirinta		Tinitus			Vertigo
Srčani poremećaji		Palpitacije	Tahikardija		Ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (uključujući Torsade de pointes)
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija, vazodilatacija (uglavnom navale vrućine)	Posturalna hipotenzija		Hipotenzija, krvarenje (krvarenje mukoznih membrana)
Respiratomi, torakalni i medijastinalni poremećaji		Zijevanje			Pulmonarna eozinofilija
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina , suha usta	Povraćanje, dijareja konstipacija	Gastrointestinalno krvarenje		Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči					Hepatitis, poremećeni nalazi testova funkcije jetre
Poremećaji kože	Znojenje (uključujući noćno znojenje)		Angioedem, fotosenzitivna reakcija, modrice, osip, alopecija		Eritema multiforme, toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, pruritus, urtikarija
Poremećaji mišićno- koštanog sistema					rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		Poremećaji mokrenja (uglavnom oklijevanje), polakiurija	Urinarna retencija	Urinarna inkontinenecija	
Poremećaji reproduktivnog		Poremećaji menstrualnog			Postpartalna hemoragija****

sistema i dojki		ciklusa povezani s pojačanim krvarenjem i pojačanim neredovnim krvarenjem (npr. menorangija, metroragija), poremećaji ejakulacije, erektilna disfunkcija			
Opšti poremećaji		Astenija ,umor, zimica			
Pretrage		Povišene vrijednosti holesterola u krvi	Povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine		Prolongacija QT intervala u EKG nalazu, produženo vrijeme krvarenja, povišene vrijednosti prolaktina u krvi

* Slučajevi razmišljanja o samoubistvu i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tokom liječenja venlafaksinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

** Vidjeti dio "Posebna upozorenja i posebne mjere opreza prije upotrebe"

*** U kliničkim ispitivanjima incidencija glavobolje kod bolesnika koji su uzimali venlafaksin i bolesnika koji su uzimali placebo bila je jednaka.

****Ovaj događaj je prijavljen za terapijsku grupu SSRI/SNRI (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Prekid liječenja venlafaksinom (posebno pri naglom prekidu terapije) često dovode do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije ustezanja su omaglica, poremećaji čula (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vrtoglavica, glavobolja i sindrom nalik gripi. Generalno, većina simptoma koji se javljaju je blaga do umjerena i samograničavajuća, iako kod nekih bolesnika mogu biti teški i/ili trajati duže vrijeme. Zbog toga se preporučuje postupno smanjenje doze lijeka kad liječenje više nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Općenito, profil neželjenih reakcija venlafaksina je (u kliničkim ispitivanjima uz kontrolu placebom), kod djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) bio sličan onome kod odraslih bolesnika. Kao i kod odraslih bolesnika, zabilježen je smanjeni apetit, gubitak težine, povišen krvni pritisak i povišene vrijednosti holesterola u serumu (vidjeti dio 4.4).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima zabilježena su suicidalna razmišljanja. Takođe je povećana učestalost neprijateljskog ponašanja, posebno u slučaju velikog depresivnog poremećaja, samoozljeđivanja. Kod pedijatrijskih bolesnika posebno su zabilježene sljedeće neželjene reakcije: abdominalna bol, agitacija, dispepsija, ekhimoze, epistaksa i mialgija.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi predoziranja venlafaksinom koji su se najčešće odnosili na istovremenu primjenu s alkoholom i/ili drugim lijekovima, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće zabilježene neželjene reakcije prilikom predoziranja su tahikardija, promjene svijesti (od somnolencije do stanja kome), midrijaza, konvulzije i povraćanje. Druge neželjene reakcije uključuju EKG promjene (produženi QT interval, blok grane, produženje QRS kompleksa), ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju, hipotenziju, hipoglikemiju, vrtoglavicu i smrtne slučajeve. Simptomi teškog trovanja kod odraslih se mogu pojaviti nakon uzimanja približno 3 grama venlafaksina.

Objavljene retrospektivne analize ukazuju kako je učestalost smrti zbog predoziranja venlafaksinom veća je nego kod predoziranja antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), ali manja nego kod tricikličkih antidepresiva. Provedena epidemiološka istraživanja pokazala su da je kod bolesnika liječenih venlafaksinom veći rizik od suicida, nego kod bolesnika na SSRI antidepresivima. Do koje mjere se povećani rizik od smrtnih ishoda može pripisati toksičnosti venlafaksina prilikom predoziranja, a do koje mjere nekim karakteristikama bolesnika liječenih venlafaksinom nije poznato. Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja terapije, propisivanje najmanje količine lijeka i praćenje bolesnika kako bi se smanjio rizik od predoziranja.

Preporučeno liječenje

Teško trovanje može zahtijevati složene hitne postupke liječenja i praćenja. Zbog toga je u slučaju sumnje na predoziranje venlafaksinom preporučljivo obratiti se nacionalnom Centru za kontrolu trovanja ili stručnjaku za trovanja što je prije moguće.

Preporučuju se opće suportivne i simptomatske mjere: praćenje srčanog ritma i vitalnih znakova. Kada postoji rizik od aspiracije, ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Ispiranje želuca može biti indikovano ako se primjeni ubrzo nakon ingestije ili kod simptomatskih bolesnika. Primjena aktivnog ugljena takođe može ograničiti apsorpciju djelatne supstance. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i afereza krvi vjerojatno neće biti od koristi. Nije poznat specifični antidot za venlafaksin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Ostali antidepresivi - ATK oznaka: N06AX16.

Smatra se da je mehanizam antidepresivnog djelovanja venlafaksina kod ljudi povezan s njegovom mogućnošću da potencira neurotransmittersku aktivnost CNS-a. Pretkliničke studije pokazuju da su venlafaksin i njegov glavni metabolit O-demetil venlafaksin (ODV), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Venlafaksin je takođe slab inhibitor ponovne pohrane dopamina.

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju β -adrenergičku reaktivnost nakon akutne (pojedinačne doze) i dugotrajne primjene. Venlafaksin i aktivni metabolit imaju vrlo sličan ukupni učinak na ponovnu pohranu neurotransmitera.

Venlafaksin nije pokazao specifični afinitet za muskarinske, holinergičke receptore, H1-histaminske receptore ili α_1 -adrenergičke receptore štakora *in vitro*. Farmakološko djelovanje na tim receptorima može biti povezano s različitim neželjenim reakcijama kod drugih antidepresiva, kao što su antikolinergični, sedativni i kardiovaskularni učinci.

Venlafaksin ne inhibira monoaminoooksidazu (MAO).

In vitro ispitivanja su pokazala da venlafaksin gotovo i nema afinitet prema receptorima za opijate i benzodiazepine.

Epizode velikog depresivnog poremećaja

Djelotvornost venlafaksina u obliku s trenutnim oslobađanjem za liječenje epizoda velikog depresivnog poremećaja dokazana je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontrolisanih, kratkotrajnih ispitivanja trajanja od 4 do 6 nedjelja pri dozama do 375 mg dnevno. Djelotvornost venlafaksina u obliku s produženim oslobađanjem za liječenje epizoda velikog depresivnog poremećaja dokazana je

u dva placebo kontrolisana, kratkotrajna ispitivanja trajanja 8 do 12 nedjelja, koja su uključivala raspon doza od 75 do 225 mg dnevno.

U jednoj dugotrajnoj studiji, odrasli nehospitalizirani bolesnici, koji su postigli odgovor u 8-tjednom otvorenom ispitivanju venlafaksina s produženim oslobađanjem (75, 150 ili 225 mg), randomizirani su da nastave primati istu terapiju ili placebo tokom narednih 26 nedjelja radi praćenja pojave relapsa.

U drugoj dugotrajnoj studiji, djelotvornost venlafaksina u prevenciji ponavljajućeg depresivnog poremećaja tokom 12 mjeseci utvrđena je u placebo kontrolisanom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju kod odraslih nehospitaliziranih bolesnika s ponavljajućim epizodama velikog depresivnog poremećaja koji su odgovorili na liječenje venlafaksinom (100 do 200 mg dvaput dnevno), pri zadnjoj epizodi depresije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Venlafaksin se ekstenzivno metabolizira, primarno do aktivnog metabolita, O-desmetilvenlafaksina (ODV). Srednji poluživot venlafaksina i ODV u plazmi je 5 ± 2 sata odnosno 11 ± 2 sata. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže venlafaksina i ODV-a se postižu unutar 3 dana nakon oralne ponovljene primjene. Venlafaksin i ODV pokazuju linearnu kinetiku unutar raspona doza od 75 do 450 mg dnevno.

Apsorpcija

Najmanje 92% venlafaksin se apsorbira nakon oralne primjene oblika s trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost je 40 do 45% zbog učinka prvog prolaza kroz jetru. Nakon primjene oblika s trenutnim oslobađanjem, vršne koncentracije venlafaksina i ODV-a u plazmi se postižu u 2. odnosno 3. satu. Nakon primjene oblika s produženim oslobađanjem, vršne koncentracije venlafaksina i ODV-a u plazmi se postižu unutar 5,5 odnosno 9 sati. Kada se primijeni jednaka dnevna doza venlafaksina, bilo u obliku tableta s trenutnim ili kapsula s produženim oslobađanjem, kapsule s produženim oslobađanjem postižu sporiju stopu apsorpcije, ali jednak obim u poređenju s tabletama s trenutnim oslobađanjem. Hrana ne utiče na bioraspoloživost venlafaksina i ODV-a.

Distribucija

Venlafaksin i ODV se minimalno vežu na bjelancevine plazme pri terapijskim koncentracijama (27% odnosno 30%). Volumen distribucije venlafaksina u stanju dinamičke ravnoteže iznosi $4,4\pm 1,6$ L/kg nakon intravenske primjene.

Metabolizam

Venlafaksin podliježe ekstenzivnom metabolizmu u jetri. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju kako se venlafaksin biotransformira u glavni metabolit ODV putem CYP2D6 enzima. *In vitro* i *in vivo* studije ukazuju da se venlafaksin metabolizira u manje aktivni metabolit, N-desmetilvenlafaksin, putem enzima CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* studije ukazuju da je venlafaksin slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin ne inhibira CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4.

Eliminacija

Venlafaksin i njegovi metaboliti izlučuju se primarno putem bubrega. Otprilike 87% primijenjene doze venlafaksina se unutar 48 sati izluči urinom u nepromijenjenom obliku (5%), kao nekonjugirani ODV (29%), konjugirani ODV (26%) ili kao drugi manji inaktivni metaboliti (27%). Srednje vrijednosti klirensa iz plazme u stanju dinamičke ravnoteže za venlafaksin i ODV iznose $1,3\pm 0,6$ L/h/kg odnosno $0,4\pm 0,2$ L/h/kg.

Posebne populacije

Dob i spol

Dob i spol bolesnika ne utiču značajno na farmakokinetiku venlafaksina i ODV-a.

CYP2D6 ekstenzivni/spori metabolizatori

Plazmatske koncentracije venlafaksina su više u CYP2D6 sporih nego ekstenzivnih metabolizatora. Budući da je ukupna izloženost (AUC) venlafaksina i ODV-a slična u sporih i ekstenzivnih metabolizatora nije potrebno prilagođavati doziranje u ove dvije populacije bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika s Child-Pugh A (blago oštećenje) i Child-Pugh B (umjereno oštećenje) stupnjem oštećenja, poluživot venlafaksina i ODV-a bio je produžen u poređenju sa zdravim ispitanicima. Smanjeno je i njihovo izlučivanje. Velik nivo inter-individualne varijabilnosti je zabilježen.

Postoje ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika na dijalizi, poluživot eliminacije venfalaksina bio je produžen za 180%, a klirens smanjen za 57% u poređenju sa zdravim ispitanicima, dok je poluživot eliminacije ODV-a bio produžen za 142%, a klirens smanjen za 56%. Potrebna je prilagodba doze kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Venlafaksin nije pokazao kancerogeni potencijal na štakorima i miševima, te se nije pokazao mutagenim u in vitro i in vivo testovima.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti na životinjama su pokazala smanjenu težinu i povećan broj mrtвороđenih mladunčadi štakora te povećanje smrti mladunaca tokom prvih 5 dana dojenja. Uzrok ovih smrti nije poznat. Ovi učinci su nastupili pri 30 mg/kg/dan što je 4 puta veća doza od maksimalne dnevne doze od 375 mg venlafaksina kod ljudi. Doza pri kojoj nije opažen ovaj učinak bila je 1,3 puta od doze za ljude. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Smanjena plodnost zabilježena je kod mužjaka i ženki štakora u ispitivanju u kojem su bili izloženi ODV-u. Ta je izloženost bila otprilike 1-2 puta veća od najveće doze preporučene kod ljudi od 375 mg/dan. Značaj ovog nalaza kod ljudi nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna,
kukuruzni škrob,
željezo oksid, žuti (E172),
natrij škroboglikolat,
talk,
silicij, koloidni, bezvodni,
magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

28 (2x14) tableta u PVC//Al blisteru.

6.6. Upute o upotrebi/rukovanju

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7 Način izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Ime i adresa proizvođača gotovog lijeka (administrativno sjedište):

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

Ime i adresa proizvođača gotovog lijeka(mjesto puštanja lijeka u promet):

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

Naziv i adresa nosioca odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

Velafax, 28 x 37,5 mg, tableta: 04.07.3-2-7957/20 od 09.06.2021.

Velafax, 28 x 75 mg, tableta: 04.07.3-2- 9549/20 od 09.06.2021.

10. Datum revizije Sažetka karakteristika lijeka:

04.09.2024.