

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

□ ZANFEXA
37,5 mg
50 mg
75 mg
tablete
venlafaksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zanfexa, 37,5 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 37,5 mg venlafaksina (u obliku venlafaksin-hidrohlorida).

Zanfexa, 50 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 50 mg venlafaksina (u obliku venlafaksin-hidrohlorida).

Zanfexa, 75 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 75 mg venlafaksina (u obliku venlafaksin-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete, bež-roze boje, sa prelomnom crtom na jednoj strani i vidljivim tačkama od pigmenta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje epizoda depresije major.
- U prevenciji rekurentnih epizoda depresije major.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Uobičajena preporučena početna doza je 75 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze. Pacijenti koji ne odgovaraju na početnu dozu 75 mg dnevno mogu imati koristi od povećanja doza do maksimalne doze od 375 mg dnevno. Povećanje doze se može uvesti tokom dvije ili više sedmice. Ako je klinički opravdano zbog ozbiljnosti simptoma, doza se može povećati i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od četiri dana. Treba primjenjivati najmanju efikasnu dozu. Uobičajeno je da je doza za prevenciju relapsa i prevenciju ponavljajućeg depresivnog poremećaja približno ista dozi primijenjenoj tokom liječenja početne epizode bolesti. Stanje pacijenta potrebno je redovito pratiti i ocjenjivati da bi se procijenila dobrobit dugotrajnog liječenja venlafaksinom.

Antidepresive treba koristiti najmanje šest mjeseci od remisije.

Liječenje Zanafexa tabletama smije se početi najranije 14 dana nakon prekida terapije sa inhibitorima monoaminooksidaze.

Venlafaksin tablete treba uzimati sa hranom.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata preporučuju se uobičajene doze, iako je potreban oprez kao i sa svakom terapijom pri liječenju starijih pacijenata (npr. postoji mogućnost oštećenja bubrega). Uvijek treba primijeniti najnižu efikasnu dozu, te pažljivo pratiti pacijenta u slučaju povećavanja doze.

Djeca/adolescenti

Ne preporučuje se primjena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o efikasnosti i neškodljivosti venlafaksina u liječenju depresije u toj populaciji.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GF >30ml/min) ili jetre nije potrebno mijenjati dozu. Kod pacijenata sa umjereno teškim oštećenjem funkcije bubrega (GF 10 ml/min do 30 ml/min) ili jetre dozu treba smanjiti za 50%. Ta doza se može dati jednom dnevno obzirom na dugo t/2 venlafaksina i njegov aktivni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV) kod tih pacijenata. Ne postoje podaci o primjeni venlafaksin tableta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GF < 10 ml/min) ili jetre.

Terapija održavanja

Ljekar treba za svakog pacijenta povremeno ocijeniti korist dugotrajnog liječenja Zanafexa tabletama. Uopšteno je prihvaćeno da akutna epizoda teške depresije zahtijeva nekoliko mjeseci ili duže neprekidne terapije. Venlafaksin se u kliničkim ispitivanjima pokazao efikasan tokom dugotrajne terapije u trajanju do 12 mjeseci.

U kliničkim ispitivanjima venlafaksin se pokazao kao efikasan u prevenciji relapsa i prevenciji ponavljajućeg depresivnog poremećaja kod pacijenata koji su pokazali povoljan terapijski odgovor na venlafaksin u akutnoj fazi prve epizode depresije.

Prekid terapije

Nagli prekid tretmana treba izbjegavati.

Pojava reakcije prekida primjene lijeka uključujući pojavu umora, pospanosti, glavobolje, mučnine, povraćanja, gubitak apetita, suva usta, vrtoglavicu, nesvjesticu, dijareju, nesanicu, noćne more, uznemirenost, anksioznost, nervozu, konfuziju, hipomaniju, parestezije, znojenje, slabost, smanjenu koordinaciju, tinitus, tremor i konvulzije, zabilježena je nakon naglog prekida liječenja ili smanjenja doze venlafaksina. Nakon prekida terapije venlafaksinom u dozi većoj od 75 mg na dan u trajanju više od sedam dana, preporučuje se postepeno smanjenje doze tokom najmanje sedam dana. Ako su primjenjivane veće doze u trajanju više od šest sedmica preporučuje se postepeno smanjivanje doze u trajanju od najmanje dvije sedmice.

Većina simptoma koji se javljaju pri prekidu terapijske primjene venlafaksina nisu ozbiljnog karaktera i uglavnom spontano iščezavaju.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na venlafaksin ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka navedenu u dijelu 6.1,
- Istovremena primjena venlafaksina sa nepovratnim inhibitorima monoaminooksidaze je kontraindikovana zbog rizika od razvoja serotoniniskog sindroma sa simptomima kao što su nemir, tremor i hipertermija. Primjena venlafaksina smije započeti najranije 14 dana nakon prekida tretmana sa nepovratnim inhibitorima monoaminooksidaze.
- Terapija venlafaksinom se mora prekinuti najranije sedam dana prije počinjanja liječenja sa nepovratnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Predoziranje

Pacijente treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov uticaj na CNS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja, te mogućnost štetnih interakcija sa 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 u skladu sa dobrim zbrinjavanjem pacijenata (vidjeti dio 4.9).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je udružena sa povećanjem rizika od suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (engl. *suicide-related events*). Rizik postoji sve dok se ne pojavi značajna remisija. Pošto se poboljšanje možda neće desiti tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ili više, pacijenti bi trebalo da budu nadgledani dok se ne pojavi poboljšanje. To je generalno kliničko iskustvo da je rizik samopovređivanja najveći u ranoj fazi oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se venlafaksin propisuje mogu takođe biti udružena sa povećanim rizikom događaja povezanih sa samoubistvom. Takođe, ta stanja mogu biti popraćena sa majornim depresivnim poremećajima. Isti oprez primijenjen kod liječenja pacijenata sa majornim depresivnim poremećajem treba primijeniti i kod liječenja pacijenata sa drugim psihijatrijskim stanjima.

Pacijenti koji u anamnezi imaju pokušaj samoubistva ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja, poznati su kao pacijenti sa većim rizikom od suicidalnih misli ili suicidalnih pokušaja, i treba da budu pažljivo nadgledani tokom liječenja. Jedna meta-analiza placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajem prikazuje povećan rizik od suicidalnih ponašanja sa antidepresivima upoređujući sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina. Detaljno nadgledanje pacijenata, naročito pacijenata visokog rizika - treba pratiti terapiju medikamentima naročito u ranoj fazi liječenja i prilikom promjene doza lijeka. Pacijenti (i oni koji se o njima brinu) treba da budu upozoreni o potrebi da se prate sva klinička pogoršanja, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja i da se zatraži medicinski savjet odmah kada se ovi simptomi pojave.

Pedijatrijska populacija

Lijek Zanafexa ne bi trebalo da se koristi prilikom liječenja djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ponašanje povezano sa samoubistvom (pokušaj samoubistva i suicidalne misli) i neprijateljstvo (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) se češće primjećuju u kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi sa onima liječenim placebom. Zasnovano na kliničkoj neophodnosti, ako se ipak donese odluka o liječenju, pacijent se treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Dodatno, ne postoje dugoročni podaci o bezbjednosti djece i adolescenata u vezi sa rastom, sazrijevanjem, kognitivnim razvojem i razvojem ponašanja.

Serotoninski sindrom

Kao i sa drugim serotoninskim lijekovima, serotoninski sindrom je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje se može javiti pri upotrebi venlafaksina, ili reakcije slične neuroleptičkim malignim sindromom, naročito pri istovremenoj primjeni sa drugim lijekovima koji mogu uticati na serotoninski sistem neurotransmitera (uključujući SSRI, SNRI i triptane amfetamine, litijum, sibutramin, kantaron, opioide (npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), sa lijekovima koji utiču na metabolizam serotonina (kao što su MAO-inhibitori, npr. metilen plavi), sa prekursorima serotonina (poput dodataka triptofana) ili antipsihotici ili ostalim antagonistima dopamina (pogledati dijelove 4.3 i 4.5).

Serotoninski sindrom može uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. nemir, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), neuromišićne aberacije (npr. hiperrfleksija, poremećena koordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, proliv). Serotoninski sindrom, u svom najtežem obliku, može biti sličan neuroleptičkom malignom sindromu (NMS), koji uključuje hipertermiju, rigidnost mišića, autonomnu nestabilnost sa mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova i promjenu mentalnog stanja.

Ako je klinički opravdana istovremena primjena venlafaksina sa drugim sredstvima koja mogu uticati na sistem serotonergičkih i/ili dopaminergičkih neurotransmitera, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenta, naročito tokom početka liječenja i tokom povećanja doza.

Istovremena primjena venlafaksina sa prekursorima serotonina (kao što su suplementi triptofana), se ne preporučuje.

Glaukom oštrog ugla

Pri primjeni venlafaksina može se javiti midrijaza, te pacijenta sa povišenim intraokularnim pritiskom ili sa rizikom od glaukoma oštrog ugla treba pažljivo pratiti.

Krvni pritisak

Često se primjećuju povećanja krvnog pritiska koja su u vezi sa dozom venlafaksina. Tokom postmarketinškog praćenja prijavljivani su i slučajevi, značajno povišenog krvnog pritiska koji su zahtevali trenutno liječenje. Svi pacijenti treba da budu pažljivo pregledani na postojanje visokog krvnog pritiska ili se prethodno postojeća hipertenzija treba kontrolisati prije početka terapije. Krvni pritisak treba pregledati periodično, nakon početka liječenja i nakon povećanja doza. Oprez treba biti primijenjen kod pacijenata čija stanja mogu biti ugrožena povećanjem krvnog pritiska, npr. kod onih pacijenata sa bolesnom funkcijom srca.

Otkucaji srca

Povećanja broja otkucaja srca se može desiti, naročito kod viših doza. Treba primijeniti oprez kod pacijenata čija stanja mogu biti ugrožena povećanjem broja otkucaja srca.

Srčane bolesti i rizik od aritmije

Venlafaksin nije ispitan kod pacijenata sa nedavnom anamnezom infarkta miokarda ili sa nestabilnim srčanim oboljenima. Zbog toga ga treba sa oprezom koristiti kod ovih pacijenata.

U postmarketinškim iskustvima, slučajevi produženja QTc-a, Torsade de Pointes (TdP), ventrikularna tahikardija i fatalne srčane aritmije su zabilježene kod upotrebe venlafaksina, naročito kod predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc/TdP. Balans između rizika i koristi treba biti razmotren prije prepisivanja venlafaksina kod pacijenata sa visokim rizikom od ozbiljnih srčanih aritmija ili QTc produženja (pogledati dio 5.1).

Konvulzije

Konvulzije se mogu javiti prilikom terapije venlafaksinom. Kao i kod svih antidepresiva, venlafaksin treba uvoditi sa oprezom kod pacijenata sa anamnezom konvulzija i takve pacijente treba pažljivo pratiti. Liječenje treba prekinuti ako pacijent dobije napade.

Hiponatrijemija

Tokom terapijske primjene venlafaksina, kao i kod drugih antidepresiva, može se javiti hiponatrijemija i/ili sindrom pretjerane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Takva stanja se obično javljaju kod hipovolemičnih ili dehidriranih pacijenata. Stariji pacijenti, pacijenti koji uzimaju diuretike i pacijenti koji su na neki drugi način hipovolemični mogu imati povišen rizik za pojavu ovih simptoma.

Patološko krvarenje

Medicinski proizvodi koji blokiraju preuzimanje serotonina mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Krvarenja koja su vezana za upotrebu SSRI i SNRI varirala su od ekhimoze, hematoma, epistaksa i petehije, pa sve do krvarenja u gastrointestinalnom traktu i životno rizičnih hemoragija.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina norepinefrina (SNRI) mogu povećati rizik od postpartalne hemoragije (pogledati dio 4.6, 4.8).

Rizik od krvarenja može biti povećan kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. Kao i sa drugim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina, venlafaksin treba koristiti oprezno kod pacijenata sa predispozicijom za krvarenje, uključujući pacijente koji koriste antikoagulate ili inhibitore trombocita.

Serumski kolesterol

Klinički relevantno povećanje serumskog holesterola registrovano je kod 5,3% pacijenata liječenih venlafaksinom i kod 0,0 % pacijenata liječenih placebo tokom najmanje tri mjeseca trajanja placebo-kontrolisane kliničke ispitivanja. Mjerenje nivoa serumskog holesterola treba biti razmotreno kod dugoročnije terapije.

Zajednička primjena sa lijekovima za gubitak težine

Efikasnost i bezbjednost venlafaksina u kombinaciji sa preparatima za liječenje gojaznosti, uključujući i fentermin, nije poznata. Istovremena primjena takvih preparata i venlafaksina se ne preporučuje. Venlafaksin sam nije indikovani za gubitak težine ili u kombinaciji sa drugim proizvodima.

Manija/hipomanija

Manija/hipomanija se mogu pojaviti kod malog broja pacijenata sa poremećajima raspoloženja koji su primili antidepresive, uključujući venlafaksin. Kao i drugi antidepresivi, venlafaksin treba koristiti oprezno kod pacijenata sa anamnezom ili porodičnom istorijom bipolarnog poremećaja.

Agresija

Agresija se može javiti kod malog broja pacijenata koji su primili antidepresive, uključujući venlafaksin. Ovo je zabilježeno prilikom uvođenja lijeka, pri promjene doza ili prekidom liječenja. Kao i drugi antidepresivi, venlafaksin treba koristiti oprezno kod pacijenata sa agresijom u anamnezi.

Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina povezana je sa razvojem akatizije, karakterisane sa subjektivno neprijatnim ili uznemirujućim nemirom i potrebom za čestim kretanjem, koje je praćeno sa nemogućnošću mirnog stajanja ili sjedenja. Ovo stanje će se najčešće pojaviti tokom prvih par sedmica uzimanja terapije. Kod pacijenata koji razviju ove simptome, povećanje doze može biti štetno.

Suva usta

Suva usta su prijavljena kod 10% pacijenata liječenih venlafaksinom. Ovo može pojačati rizik od pojave karijesa i pacijente treba posavjetovati o važnosti dentalne higijene.

Prekid terapije

Pojava apstinencijalnih simptoma, kada se liječenje prekida je česta, naročito ako je prekid brz (pogledati dio 4.8). Kod kliničkih studija, neželjena djelovanja zabilježena prilikom prekida liječenja (tokom postepenog smanjenja doza ili nakon prekida terapije) su se javili kod otprilike 31% pacijenata liječenih venlafaksinom i kod 17% pacijenata koji su uzimali placebo.

Rizik od apstinencijalnih simptoma može zavistiti od nekoliko faktora, uključujući trajanje, dozu terapije i stepen smanjenja doze. Vrtoglavica, osjetni poremećaji (uključujući parasteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), nemir ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolje su najčešće prijavljene reakcije. Uopšteno, ovi simptomi su blagi do umjereni, kod nekih pacijenata mogu biti ozbiljnog intenziteta. Obično se pojavljuju tokom prvih nekoliko dana od prekida liječenja, ali postoje i rijetki izvještaji o takvim simptomima kod pacijenata koji su nenamjerno propustili da uzmu lijek. Uopšteno, ovi simptomi su ograničeni i uobičajno nestaju tokom perioda od dvije sedmice, mada kod nekih pacijenata mogu trajati i duže (dva do tri mjeseca i duže). Stoga se savjetuje da venlafaksin treba postepeno ukidati kod prekida liječenja tokom perioda od nekoliko sedmica ili mjeseci, u skladu sa pacijentovim potrebama (pogledati dio 4.2).

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, liječenje sa SSRI ili venlafaksinom može promijeniti kontrolu glikemije. Može biti potrebno prilagoditi doziranje insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Interakcije sa laboratorijskim testovima za određivanje droga

Lažno-pozitivni rezultati se mogu javiti kod imunoskrining testova urina za fenciklidin (PCP) i amfetamin kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. Ovo je zbog nedostatka specifičnosti skrining testova. Lažno-pozitivni rezultati testa mogu se očekivati za nekoliko dana nakon prekida terapije venlafaksinom. Potvrđne testove, kao što su gasna hromatografija/masna spektrometrija, razlikovaće venlafaksin od PCP i amfetamina.

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitori ponovnog preuzimanja norepinefrina (SNRI) mogu izazvati simptome seksualne disfunkcije (pogledati dio 4.8). Bilo je izvještaja o dugotrajnoj seksualnoj disfunkciji gde su se simptomi nastavili uprkos prekidu SSRI/SNRI.

Lijek Zanafexa sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukozagalaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI)

Ireverzibilni neselektivni inhibitori monoaminooksidaze

Venlafaksin se ne smije koristiti u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze. Venlafaksin se ne smije uvoditi najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoamino oksidaze. Venlafaksin se mora prestati uzimati najmanje sedam dana prije početka uzimanja terapije ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Reverzibilni, selektivni inhibitori monoaminooksidaze (moklobemid)

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, ne preporučuje se kombinacija venlafaksina sa reverzibilnim i selektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (kao što je moklobemid). Nakon liječenja sa reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze, može se napraviti i razmak kraći od 14 dana prije uvođenja terapije venlafaksinom. Preporučuje se da terapija venlafaksinom bude prekinuta najmanje sedam dana prije početka terapije reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dio 4.4).

Reverzibilni, neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (linezolid)

Antibiotski linezolid je slab reverzibilni, neselektivan inhibitor monoaminooksidaze i ne treba biti davan pacijentima koji se liječe venlafaksinom (pogledati dio 4.4).

Ozbiljna neželjena djelovanja su zabilježena kod pacijenata koji su nedavno prekinuli terapiju inhibitorima monoaminooksidaze i započeli liječenje sa venlafaksinom, ili su nedavno prekinuli terapiju venlafaksinom pred uvođenje terapije inhibitorima monoaminooksidaze. Ove reakcije uključuju tremor, mioklonus, dijforezu, nauzeju, povraćanje, crvenilo, vrtoglavicu i hipertermiju sa pojavama koje liče neuroleptičkom malignom sindromu, napadima i smrti.

Serotoninski sindrom

Kao ostali serotoninski lijekovi, serotoninski sindrom, potencijalno životno-ugrožavajuće stanje, može se desiti sa liječenjem venlafaksinom, naročito sa istovremenom upotrebom ostalih lijekova koji mogu afektirati serotoninski neurotransmiterski sistem (uključujući triptane, SSRI, SNRI, amfetamine, litijum, sibutramin, ili biljku kantaron [*Hypericum perforatum*], opioide npr. (buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidine, metadon i pentazocin), sa medicinskim lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (kao što su MAOI npr. metilensko plavo), sa serotoninskim prekursorima (kao što je triptofan) ili sa antipsihoticima ili drugim dopaminskim antagonistima (pogledati dio 4.3 i 4.4).

Ako je istovremeno liječenje venlafaksinom i SSRI, SNRI, ili agonistima serotoninskih receptora (triptan) klinički opravdano, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenata, naročito za vrijeme početnog liječenja i povećanje doze. Istovremena upotreba venlafaksina sa serotoninskim prekursorima (poput suplementa triptofana) nije preporučljiva (pogledati dio 4.4.)

CNS-aktivne supstance

Rizik upotrebe venlafaksina u kombinaciji sa ostalim CNS-aktivnim supstancama nije sistematski procjenjivana. Zbog toga se savjetuje pažnja kada se venlafaksin kombinuje sa ostalim CNS-aktivnim supstancama.

Etanol

Pacijente treba savjetovati da ne piju alkohol, uzimajući u obzir njegov uticaj na CNS i mogućnost kliničkog pogoršanja psihijatrijskih stanja kao i mogućnost neželjenih interakcija s venlafaksinom, uključujući efekte depresije CNS-a.

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Rizik od produžavanja QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije (npr. TdP) se povećava sa istovremenom primjenom drugih lijekova koji produžavaju QT interval. Istovremenu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati (pogledati dio 4.4).

Relevantne klase lijekova uključuju:

- antiaritmike klase Ia i III (npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid),
- neke antipsihotike (npr. tioridazin),
- neke makrolide (npr. eritromicin),
- neke antihistaminike,
- neke hinolonske antibiotike (npr. moksifloksacin).

Navedeni popis nije sveobuhvatan, tako da i druge pojedinačne lijekove poznate da značajno povećavaju QT interval treba izbjegavati.

Učinci ostalih medicinskih proizvoda na venlafaksin

Ketokonazol (CYP3A4 inhibitor)

Farmakokinetičko ispitivanje sa ketokonazolom u CYP2D6 ekstenzivnim i slabim metabolizerima rezultuje sa visokim AUC venlafaksina (70% kod CYP2D6 slabih i 21% kod CYP2D6 ekstenzivnih metabolizera) i O-desmetilvenlafaksin (33% kod CYP2D6 slabih i 23% kod CYP2D6 ekstenzivnih metabolizera) nakon administraciju ketokonazola. Istovremena upotreba CYP3A4 inhibitora (npr. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin) i venlafaksina može povećati nivo venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Zbog toga se savjetuje pažnja ako terapija pacijenta istovremeno uključuje CYP3A4 inhibitore i venlafaksin.

Učinci venlafaksina na ostale medicinske proizvode

Litijum

Serotoninski sindrom se može javiti kod istovremene upotrebe venlafaksina i litijuma (pogledati dio „Serotoninski sindrom“).

Diazepam

Venlafaksin nema uticaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i na njegove aktivne metabolite, desmetildiazepam. Diazepam nema uticaj na farmakokinetiku venlafaksina ili O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato da li postoji farmakokinetička i/ili farmakodinamička interakcija sa drugim benzodiazepimima.

Imipramin

Venlafaksin nema uticaja na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Postoji povećanje (vezano sa dozom) 2-OH-desipramina AUC za 2,5 do 4,5 kada je venlafaksin povećan sa 75 mg na 150 mg dnevno. Imipramin ne utiče na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinička značaj te interakcije je nepoznat. Oprez treba postojati kod zajedničke upotrebe venlafaksina i imipramina.

Haloperidol

Farmakokinetičko ispitivanje sa haloperidolom je pokazalo 42% rasta u ukupnom oralnom klirensu, 70% rasta u AUC, 88% porasta u C_{max} , ali nikakve promjene u poluvremenu eliminacije haloperidola. Ovo treba razmotriti kod pacijenata liječenih istovremeno sa haloperidolom i venlafaksinom. Klinički značaj ove interakcije je nepoznat.

Risperidon

Venlafaksin je povećao AUC risperidona za 50%, ali nije značajnije izmijenio farmakokinetički profil totalne aktivne frakcije (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). Klinički značaj ove interakcije je nepoznat.

Metoprolol

Istovremena primjena venlafaksina i metoprolola kod zdravih volontera u ispitivanju farmakokinetičke interakcije za oba medicinska proizvoda rezultirala je povećanjem koncentracije metoprolola u plazmi za otprilike 30 do 40% bez promjene koncentracija u plazmi njihovih aktivnih metabolita α -hidroksimetoprolola. Klinički značaj ovog otkrića za pacijente sa hipertenzijom je nepoznat. Metoprolol

nije promijenio farmakokinetički profil venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita, O-desmetilvenlafaksin. Oprez treba postojati prilikom istovremene upotrebe venlafaksina i metoprolola.

Indinavir

Farmakokinetičko ispitivanje sa indinavirom pokazalo je 28% povećanje AUC i 36% smanjenje u C_{max} za indinavir. Indinavir nije imao uticaja na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Klinički značaj ove interakcije je nepoznat.

Lijekovi koji se metabolišu pomoću izoenzima citohroma P450

Studije in vivo pokazuju da je venlafaksin relativno slab inhibitor CYP2D6. Venlafaksin nije in vivo inhibirao CYP3A4 (alprazolam i karbamazepin), CYP1A2 (kofein) i CYP2C9 (tolbutamid) ili CYP2C19 (diazepam).

Oralni kontraceptivi

U iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište, prijavljene su nenamjerne trudnoće kod pacijenata koji su uzimali oralne kontraceptive dok su uzimali venlafaksin. Nema jasnih dokaza da su ove trudnoće bile rezultat interakcije lijekova sa venlafaksinom. Nije sprovedena studija interakcije sa hormonskim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi venlafaksina kod trudnica.

Ispitivanja kod životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude je nepoznat. Venlafaksin se može davati trudnicama samo ako očekivane dobiti nadmašuju potencijalni rizik.

Podaci dobijeni posmatranjem ukazuju na povećani rizik (manji od dvostrukog) od postporođajnog krvarenja nakon uzimanja SSRI/SNRI tokom mjesec dana prije poroda (pogledati dijelove 4.4, 4.8)

Sa drugim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs/SNRIs), prekid simptoma se može javiti kod novorođenčadi, ako venlafaksin koriste sve do poroda ili malo prije poroda. Neka novorođenčad izložena venlafaksinu kasno tokom trećeg trimestra su razvila komplikacije koje su zahtjevale hranjenja na sondu, respiratornu podršku i produženu hospitalizaciju. Takve komplikacije se mogu javiti neposredno nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju na to da korištenje SSRI u trudnoći, naročito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od uporne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (PPHN). Iako nema ispitivanja koja su istraživala udruženje PPHN sa SNRI tretmanom, ovaj potencijalni rizik se ne može isključiti pri uzimanju venlafaksina, uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina). Sljedeći simptomi se mogu primijetiti kod novorođenčadi ako je majka koristila SSRI/SNRI tokom kasnog perioda trudnoće: razdražljivost, tremor, hipotonija, neprekinuti plač, teškoće pri sisanju i spavanju. Ovi simptomi se mogu javiti zbog serotoninskog efekta ili simptoma izloženosti. U većini slučajeva, ove komplikacije se primjećuju odmah ili 24 sata nakon poroda.

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit, O-desmetilvenlafaksin, se izlučuju putem majčinog mlijeka. Bilo je postmarketinških izvještaja dojenih beba kod kojih je primijećen plač, razdražljivost, i abnormalno spavanje. Simptomi u skladu sa prekidom venlafaksina su prijavljena nakon prekida dojenja. Rizik za dojenče se ne može isključiti. Stoga, odluka da se nastavi/prekine dojenje ili nastavi/prekine terapija sa lijekom Zanafexa treba biti donesena, uzimajući u obzir koristi dojenja za djecu i koristi terapije sa Zanafexom za ženu.

Plodnost

Smanjena plodnost je primjećena u studiji u kojoj su i mušjaci i žene pacovi bili izloženi O-desmetilvenlafaksinu. Ljudska relevantnost ovog nalaza nije poznata (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

Bilo koji psihoaktivni medicinski proizvod može umanjiti sposobnost prosuđivanja, razmišljanja i motoričkih vještina. Stoga, pacijenti koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti o uticaju na sposobnost da voze ili upravljaju opasnim mašinama.

4.8 Neželjena djelovanja

Najčešća (>1/10) prijavljena neželjena djelovanja u kliničkim studijama su mučnina, suva usta, glavobolja i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

Neželjena djelovanja su navedena po organskim sistemima i učestalosti i opadajući redoslijed medicinske ozbiljnosti unutar svake kategorije učestalosti. Učestalost neželjenih djelovanja definisana je kao: vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($> 1/10.000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Organski sistem	vrlo često	često	povremeno	rijetko	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema					trombocitopenija, poremećaji krvi (uključujući agranulocitozu, aplastičnu anemiju, neutropeniju i pancitopeniju)
Poremećaji imunološkog sistema					anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji					sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit			hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji		stanje konfuzije, depersonalizacija, anorgazmija, smanjeni libido, nervoza, insomnija, abnormalni snovi	halucinacije, derealizacija, agitiranost, abnormalni orgazam (kod žena), apatija, hipomanija, bruksizam	manija	suicidne ideje i suicidalno ponašanje*, delirijum, agresija**

Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, glavobolja** *	somnolencija, tremor, parestezije, hipertoničnost	akatazija/psihomotorni nemir, sinkopa, mioklonus, abnormalna koordinacija, poremećaj ravnoteže, disgeuzija	konvulzije	neuroleptički maligni sindrom (NMS), serotoninški sindrom, ekstrapirami-dalni poremećaji (uključujući distoniju i diskineziju), tarditivna diskinezija
Poremećaji oka		vizuelne smetnje uključujući zamućen vid, midrijaza, poremećaj akomodacije			glaukom oštrog ugla
Poremećaji uva i labirinta			tinitus		vertigo
Srčani poremećaji		palpitacije	tahikardija		ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (uključujući torsade de pointes)
Vaskularni poremećaji		hipertenzija, vazodilatacija (većinom valunzi),	posturalna hipotenzija		hipotenzija, krvarenje (krvarenje iz mukoznih membrana)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Zijevanje			plućna eozinofilija
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, suva usta	povraćanje, dijareja, opstipacija,	gastrointestinalna krvarenja		pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji					hepatitis, poremećaj funkcionalnih testova jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza (uključujući noćno znojenje)		angioedem, fotosenzitivna reakcija, ekhimoza, osip, alopecija		eritema multiforme, toksična epidermalna nekroliza, Stivens–Džonsonov sindrom, svrbež, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		poremećeno uriniranje (većinom zadržavanje), polakiurija	urinarna retencija	urinarna inkontinencija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		menstrualni poremećaji povezani sa povećanim krvarenjem ili povećanim neredovnim krvarenjem (e. g., menoragija, metroragija), abnormalna ejakulacija/ orgazam (muškarci), erektilna disfunkcija (impotencija)			postpartalno krvarenje****
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, slabost, drhtavica			
Pretrage		povećanje holesterola u krvi	povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne mase		produženi QT interval u EKG-u, produženo vrijeme krvarenja, povećanje prolaktina u krvi

* Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tokom terapije venlafaksinom ili odmah nakon prekida terapije (pogledati dio 4.4).

** Pogledati dio 4.4.

*** U zajedničkim kliničkim studijama, incidenca glavobolje sa venlafaksinom i placebom je bila slična.

**** Ovaj događaj je prijavljen za klasu lijekova SSRI / SNRI (pogledati dijelove 4.4, 4.6).

Prekid terapije

Prekid terapije venlafaksinom (naročito brz prekid) često vodi ka apstinencijalnim simptomima. Vrtoglavica, senzornih poremećaja (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), nemir ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vertigo, glavobolje i sindromi gripe su najčešće prijavljene reakcije.

Uopšteno, ovi simptomi su blagi do umjereni i samolimitirajući, ipak, kod nekih pacijenata, mogu biti

ozbiljni i/ili produženi. Stoga se savjetuje da se, kada terapija venlafaksinom više nije neophodna, postepeno smanjuje doza (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijski pacijenti

Uošteno, neželjena djelovanja venlafaksina (u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima) kod djece i adolescenata (uzrast 6 i 17 godina) su bila slična kao ona zabilježena kod odraslih. Kao i kod odraslih, zabilježeni su smanjen apetit, gubitak težine, povećan krvni pritisak i povećan serumski kolesterol (pogledati dio 4.4).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, zabilježena su neželjena djelovanja u vidu suicidalnih ideja. Tako je zabilježeno neprijateljstvo i, naročito kod majornih depresivnih poremećaja, samopovređivanje. Naročito, sljedeća neželjena djelovanja su primijećena kod pedijatrijskih pacijenata: abdominalna bol, nemir, loše varenje, ekhimoza, epistaksa i mijalgija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici 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: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U postmarketinškom iskustvu, predoziranje sa venlafaksinom je preventivno zabilježeno u kombinaciji sa alkoholom i/ili drugim medicinskim proizvodima, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće zabilježena neželjena djelovanja kod predoziranja su tahikardija, promjene u nivou svijesti (koje variraju od somnolencije do kome), midrijaza, grčevi i povraćanje. Ostala zabilježena neželjena djelovanja kod predoziranja su EKG promjene (npr. produžen QT interval, blok grane, produžen QRS kompleks [pogledati dio 5.1]), ventrikularna tahikardija, bradikardija, hipotenzija, hipoglikemija, vrtoglavica i smrt. Simptomi teškog trovanja kodu odraslih mogu se pojaviti nakon uzimanja približno 3 grama venlafaksina. Objavljena retrospektivna ispitivanja su zabilježila da predoziranje venlafaksinom može biti povezano rizikom od fatalnog ishoda u poređenju sa onim zabilježenim kod SSRI antidepressiva, ali manje nego kod tricikličnih antidepressiva. Epidemiološka ispitivanja su pokazala da pacijenti liječeni sa venlafaksinom imaju veće opterećenje od rizičnih faktora samoubistva od SSRI pacijenata. Step en do kojeg zaključak o povećanom riziku od fatalnog ishoda može biti pripisan toksičnosti predoziranja venlafaksinom u odnosu na neke karakteristike pacijenata koji su liječeni venlafaksinom nije jasan. Potreban je oprez prepisivanje terapije - treba prepisati najmanje količine lijeka i pratiti pacijenta da bi se smanjio rizik od predoziranja.

Preporučena terapija

Teško trovanje može zahtijevati složene hitne postupke liječenja i praćenja. Zbog toga je u slučaju sumnje na predoziranje venlafaksinom preporučljivo obratiti se odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi i toksikologu što je prije moguće. Opšte mjere podrške i simptomatske mjere se preporučuju; moraju biti praćeni srčani ritam i vitalni znakovi. Kada postoji rizik od udisanja, izazivanje povraćanja nije preporučeno. Gastrična lavaža može biti indicirana ako se uradi odmah poslije uzimanja lijeka ili kod simptomatskih pacijenata. Davanje aktivnog ugljena takođe može limitirati apsorpciju aktivne supstance. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i zamjenska transfuzija najvjerovatnije neće biti od pomoći. Nisu poznati protivotrovi za venlafaksin.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antidepresiv

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): N06AX16

Venlafaksin je biciklični antidepresiv označen kao atipični ili antidepresiv druge generacije, hemijski različit od ostalih poznatih antidepresiva.

Mehanizam antidepresivnog djelovanja kod ljudi smatra se da je povezan sa njihovim djelovanjem na neurotransmisiju u centralni nervni sistem.

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV) selektivno inhibiraju preuzimanje serotonina, noradrenalina, i dopamina (slabijeg intenziteta), iz sinaptičke pukotine u aksonalni završetak. Tako venlafaksin i ODV pojačavaju serotonergičku i noradrenergičku transmisiju u centralnom nervnom sistemu (CNS). Pri tom ne inhibiraju monoaminoooksidazu, niti ima značajna djelovanja na centralne muskarinske, histaminske i α -adrenergičke receptore, što je od značaja za rijetku pojavu neželjenih antiholinergičnih, sedativnih i kardiovaskularnih efekata, koji se javljaju primjenom drugih antidepresiva.

Srčana elektrofiziologija

U posebnoj detaljnoj QTc studiji kod zdravih ispitanika, venlafaksin nije produžio QT interval do klinički relevantnog obima uz suprat terapijsku dozu od 450 mg/dan (koja se daje kao 225 mg dva puta dnevno). Međutim, zabilježeni su postmarketinški slučajevi produženja QTc/TdP i ventrikularne aritmije, posebno kod predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc/TdP (pogledati dio 4.4 i 4.9).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Venlafaksin se nakon oralne primjene dobro apsorbira (oko 92%). Usljed ekstenzivnog metabolizma prvog prolaza bioraspoloživost nakon oralne primjene konvencionalnih preparata iznosi 12,6%.

Raspodjela

Venlafaksin kao njegov najvažniji metabolit ODV veže se u oko 27% za proteine krvne plazme venlafaksina, O-desmetilvenlafaksin se također oko 30% veže za proteine krvne plazme. *Steady state* plazmatske koncentracije venlafaksina i ODV se postižu tokom tri dana terapijske primjene. Volumen distribucije venlafaksina iznosi 6 l/kg do 7 l/kg. *Steady state* volumen distribucije je 7.5 l/kg za venlafaksin i 5.7 l/kg za ODV. Venlafaksin i ODV pokazuju linearnu kinetiku u ukupnim doznim nivoima od 75 mg do 450 mg na dan.

Biotransformacija

Venlafaksin se ekstenzivno metabolizuje, kao metabolizmom prvog prolaza u jetri, putem citohroma P-450 2D6, pri čemu nastaje njegov aktivni metabolit, O-desmetilvenlafaksin (ODV). Ostali metaboliti su N-desmetilvenlafaksin, također aktivan, ali slabije aktivan od ODV i N,O-didesmetilvenlafaksin, slabije aktivan od ODV.

Izlučivanje

Oko 36% do 60% venlafaksina se izlučuje putem bubrega. Nakon primjene venlafaksina u pojedinačnim oralnim dozama 80 mg do 100 mg, oko 1% do 10% se izluči urinom kao nepromijenjen lijek, a oko 30% kao ODV aktivni metabolit. Ostatak oko 6% do 19% se izluči kao N,O-didesmetilvenlafaksin i 1% kao N-desmetilvenlafaksin.

Renalni klirens venlafaksina iznosi 0,074 l/h/kg do 0,079 l/h/kg. Nije poznato da li se venlafaksin izlučuje u majčino mlijeko. Venlafaksin i njegov metabolit ODV su imali 2,5, odnosno 2,7 puta veće prosječne koncentracije u mlijeku kod šest dojilja (sedam dojenčadi), u odnosu na maternalne plazmatske koncentracije tretiranih venlafaksinom. Prosječna doza venlafaksina je bila 2,91 mg/kg/dan. Prosječne maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) iznosile su 512 mcg/l za venlafaksin i 286 mcg/l za ODV. Prosječna C_{max} u mlijeku je iznosila 1.161 mcg/l za venlafaksin i 796 mcg/l za ODV. Prosječne

proračunate doze za djecu bile su 3,2% za venlafaksin i 3,2% za ODV. Pošto venlafaksin i ODV imaju ekvipotentnu antidepresivnu aktivnost, prosječna ukupna izloženost djece iznosila je 6,4% maternalne doze. Venlafaksin je bio detektovan u plazmi jednog djeteta, a ODV kod četvero djece. Mada nisu utvrđeni neželjeni efekti kod djece, autori preporučuju oprez kod primjene venlafaksina kod dojilja i monitoring djece majki koje doje tokom terapijske primjene venlafaksina (Ilett i sur., 2002). Poluživot eliminacije venlafaksina iznosi pet sati i nije zavisao od doze. Poluživot eliminacije ODV iznosi 11 sati. Ukupni tjelesni klirens venlafaksina iznosi 0,6 l/h/kg do 1,2 l/h/kg a za ODV je oko 0.2 l/h/kg do 0.4 l/h/kg. Venlafaksin nije dijalizabilan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna LD₅₀ venlafaksina kod miševa je 405 mg/kg, a kod ženki pacova 336 mg/kg i 673 mg/kg kod mužjaka pacova.

Venlafaksin nije imao kancerogeni potencijal kod pacova i miševa.
Venlafaksin nije pokazao mutagenost u *in vitro* i *in vivo* testova.

Nije ustanovljen efekat na fertilitet kod ženki i mužjaka pacova tretiranih oralno venlafaksinom u dozama do osam puta većim od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/kg ili do dva puta većim od humane doze na osnovu mg/m².

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Natrijum-skrobglikolat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;
Gvožđe-oksidi, žuti (E172);
Gvožđe-oksidi, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje:

ZANFEXA 37,5 mg tablete - kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera po 10 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

ZANFEXA 50 mg tablete - kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (2 blistera po 15 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

ZANFEXA 75 mg tablete - kartonska kutija sadrži 30 tableta od (2 blistera po 15 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

- ☐ Zanafexa 37,5 mg tablete: 04-07.3-2-12604/21 od 03.04.2023.
- ☐ Zanafexa 50 mg tablete: 04-07.3-2-12605/21 od 03.04.2023.
- ☐ Zanafexa 75 mg tablete: 04-07.3-2-12606/21 od 03.04.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

03.10. 2024. g.