

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

☐ VEXANA
37,5 mg
50 mg
75 mg
tableta
venlafaksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VEXANA, 37,5 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 42,43 mg venlafaksin-hidrohlorida što odgovara 37,5 mg venlafaksina.

VEXANA, 50 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 56,57 venlafaksin-hidrohlorida što odgovara 50 mg venlafaksina.

VEXANA, 75 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 84,86 mg venlafaksin-hidrohlorida što odgovara 75 mg venlafaksina.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: laktoza-monohidrat.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete, drapkasto-roze boje, sa diobenom 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 reaguju na početnu dnevnu dozu od 75 mg mogu imati koristi od povećanja doza do maksimalne dnevne doze od 375 mg dnevno. Dnevna doza se povećava postepeno, tokom najmanje dvije sedmice. Ako je klinički opravdano zbog ozbiljnosti simptoma, doza se može povećati i u kraćim intervalima, ali ne kraćim od četiri dana. Zbog povećanja rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih efekata, povećanje doze treba vršiti tek nakon kliničke procjene. 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. Potrebno je redovito pratiti i (pr)ocjenjivati stanje pacijenta da bi se procijenila korist od dugotrajnog liječenja venlafaksinom.

Antidepresive treba nastaviti koristiti pošto se postigne remisija, i to najmanje šest mjeseci.

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

Venlafaksin tablete treba uzimati sa hranom.

Pacijenti starije životne dobi

Kod pacijenata starije životne dobi preporučuju se standardne doze, iako je pri liječenju pacijenata starije životne dobi potreban oprez kao i sa svakom terapijom (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 bubrega i jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (JGF >30 ml/min) ili jetre nije potrebno mijenjati dozu. Kod pacijenata s umjerenom teškim oštećenjem bubrega (JGF 10 ml/min do 30 ml/min) ili jetre dozu treba smanjiti za 50%. Ta doza se može dati jednom dnevno s obzirom na dugo poluvrijeme eliminacije venlafaksina i njegovog aktivnog metabolita O-desmetilvenlafaksina (ODV) kod tih pacijenata. Ne postoje podaci o primjeni venlafaksina kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (JGF <10 ml/min) ili jetre.

Terapija održavanja

Ljekar treba za svakog pacijenta povremeno (pr)ocijeniti korist dugotrajnog liječenja VEXANA tabletama. Uopšteno je prihvaćeno da akutna epizoda teške depresije zahtijeva višemjesečnu kontinuiranu terapiju. 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

Terapija se ne smije naglo prekidati.

Nakon naglog prekida terapije ili smanjenja doze venlafaksina prijavljivani su simptomi apstinencijalnog sindroma uključujući umor, pospanost, glavobolju, mučninu, povraćanje, gubitak apetita, suha usta, vrtoglavicu, nesvjesticu, dijareju, nesanicu, noćne more, uznemirenost, anksioznost, nervozu, konfuznost, hipomaniju, paresteziju, znojenje, slabost, smanjenu koordinaciju, tinitus, tremor i konvulzije. Pri prekidu terapije venlafaksinom, dozu treba postepeno smanjivati u periodu od najmanje jedne do dvije sedmice kako bi se smanjio rizik od reakcije ustezanja. Ako se pojave simptomi nepodnošljivosti nakon smanjenja doze ili po prekidu liječenja, može se razmotriti nastavak prethodno propisane doze. Nakon toga, ljekar može nastaviti da smanjuje dozu, ali postepeno.

Većina simptoma koji se javljaju pri prekidu terapije venlafaksinom nisu teški i prolaznog su karaktera.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na venlafaksin ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena venlafaksina sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (iMAOI) je kontraindikovana zbog rizika od razvoja serotoniniskog sindroma sa simptomima kao što su nemir, tremor i hipertermija. Venlafaksin se ne smije uvoditi najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze.

Terapija venlafaksinom se mora prekinuti najkasnije sedam dana prije uključanja terapije iMAOI (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 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, 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, autodestruktivnog ponašanja i suicida (engl. *suicide-related events*). Rizik postoji sve dok se ne uspostavi stabilna 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. Opšte kliničko iskustvo je da se rizik od autodestrukcije može povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se venlafaksin propisuje mogu takođe biti udružena sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa samoubistvom. Takođe, ta stanja mogu biti popraćena sa major depresivnim poremećajima. Oprez koji je potreban kod liječenja pacijenata sa major 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. Jednom meta-analizom placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajem ustanovljeno je da je rizik od suicidalnog ponašanja kod osoba mlađih od 25 godina veći sa antidepresivima u odnosu na placebo.

Detaljno nadgledanje pacijenata, naročito visokorizičnih pacijenata - 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 pomno prati kliničko stanje pacijenta, te da se svako pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja odmah prijave nadležnom ljekaru.

Pedijatrijska populacija

VEXANA ne bi trebalo da se koristiti za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj samoubistva i suicidalne misli) i neprijateljsko nastrojenje prema okolini (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) se u kliničkim ispitivanjima češće prijavljivani kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi sa onima liječenim placebo. Ako se ipak ocijeni da je terapija neophodna i donese se odluka o liječenju, pacijent se treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost i dugotrajna neškodljivost venlafaksina kod djece i adolescenata do 18 godina u pogledu rasta, razvoja i sazrijevanja.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom je po život opasno stanje koje se uz reakcije slične neuroleptičkom malignom sindromu, može javiti tokom terapije venlafaksinom, baš kao i tokom terapije ostalim serotoninskim lijekovima, a naročito kada se venlafaksin koristi u kombinaciji sa drugim agensima koji mogu uticati na serotonergički sistem neurotransmitera (uključujući SSRI, SNRI, triptane, amfetamine, litijum, sibutramin, kantarion [*Hypericum perforatum*], 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 plavo), sa prekursorima serotonina (poput dodataka triptofana) ili antipsihoticima 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. hiperrefleksija, poremećena koordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, proljev). Serotoninski sindrom može, u svom najtežem obliku, 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 istovremena primjena venlafaksina sa drugim sredstvima koja mogu uticati na sistem serotonergičkih i/ili dopaminergičkih neurotransmitera klinički opravdana, savjetuje se pomno praćenje pacijenta, naročito na početku terapije i nakon povećanja doza.

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

Glaukom zatvorenog ugla

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

Krvni pritisak

Često se primjećuju povećanja krvnog pritiska koja su u vezi sa dozom venlafaksina. U nekim slučajevima je, nakon puštanja lijeka u promet (postmarketinško praćenje), prijavljivao znatno povišen krvni pritisak kojeg je neophodno hitno zbrinuti. Prije uključivanja venlafaksina u terapijski režim kod svakog pacijenta treba prekontrolisati krvni pritisak, a u slučaju da je pacijent hipertoničan krvni pritisak treba regulisati. Krvni pritisak treba kontrolisati periodično, nakon uključivanja terapije i nakon povećanja doze. Kod pacijenata kod kojih zdravstveno stanje može biti pogoršano uslijed porasta krvnog pritiska, npr. kod pacijenata s oslabljenom funkcijom srca, potreban je poseban oprez.

Srčana frekvencija

Primjena venlafaksina može prouzrokovati povećanje srčane frekvencije (tahikardiju), naročito pri višim dozama. Kod pacijenata kod kojih tahikardija može znatno ugroziti zdravstveno stanje potreban je oprez.

Srčane bolesti i rizik od aritmije

Venlafaksin nije ispitivan kod pacijenata koji su nedavno imali infarkt miokarda ili imaju nestabilnu anginu. Zbog toga se kod takvih pacijenata mora koristiti oprezno.

Sa primjenom venlafaksina su, tokom postmarketinškog praćenja, zabilježeni slučajevi produženja QTc-a, polimorfne ventrikularne tahikardije (*Torsade de pointes*, TdP), ventrikularne tahikardije i fatalnih srčanih aritmija, a naročito kod predoziranja ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QTc-a ili TdP. Prije propisivanja venlafaksina kod pacijenata sa visokim rizikom od ozbiljnih srčanih aritmija ili produženja QTc-a treba dobro odvagati između koristi i rizika (pogledati Dio 5.1).

Konvulzije

Tokom terapije venlafaksinom mogu se javiti konvulzije. Pacijentima s anamnezom epi-napada venlafaksin treba uvesti oprezno, kao i ostale antidepresive. Takve pacijente treba pomno pratiti. Ako pacijent dobije epi-napad, terapiju venlafaksinom treba obustaviti.

Hiponatrijemija

Tokom terapijske primjene venlafaksina, kao drugih antidepresiva, mogu se javiti hiponatrijemija i/ili sindrom hipersekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Takva stanja se obično javljaju kod hipovolemičnih ili dehidriranih pacijenata. Rizik je povećan kod pacijenata starije životne dobi, pacijenata koji koriste diuretike i pacijenata koji su iz nekog drugog razloga hipovolemični.

Patološko krvarenje

Agensi koji inhibiraju preuzimanje serotonina mogu dovesti do slabljenja funkcije trombocita. Krvarenja koja su vezana za upotrebu SSRI i SNRI su varirala od ekhimoze, hematoma, epistakse i petehija, pa sve do krvarenja u gastrointestinalnom traktu i po život opasnih hemoragija.

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

Venlafaksin povećava rizik od krvarenja. Kod pacijenata sa predispozicijom za krvarenje, uključujući pacijente koju koriste antikoagulanse ili antiagregacione lijekove, venlafaksin i ostale SSRI treba koristiti vrlo oprezno.

Nivo holesterola u serumu

U jednom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju zabilježeno je klinički relevantno povećanje nivoa holesterola u serumu nakon tromjesečne primjene venlafaksina, i to kod 5,3% pacijenata, u odnosu na 0,0% pacijenata koliko je zabilježeno povećanje holesterola u grupi ispitanika koji su primali placebo. Ako je terapija venlafaksinom dugotrajna treba razmotriti potrebu za kontrolisanjem nivoa holesterola u serumu.

Kombinovana primjena sa lijekovima za gubitak tjelesne mase

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 nije indikovano za liječenje gojaznosti, ni kao monoterapija niti 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. Venlafaksin treba, kao i ostale antidepresive, koristiti oprezno kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom anamnezom bipolarnog poremećaja.

Agresija

Agresija se može javiti kod malog broja pacijenata koji su primili antidepresive, uključujući venlafaksin. Ovo je zabilježeno na početku terapije, nakon promjene doze ili nakon prestanka primjene lijeka. Venlafaksin treba, kao i ostale antidepresive, koristiti oprezno kod pacijenata s anamnezom agresivnog ponašanja.

Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina je povezana sa razvojem akatizije, koju karakterišu subjektivno neprijatan ili uznemirujući nemir i potreba za stalnim kretanjem, bez mogućnosti mirovanja. Ovo stanje će se najčešće pojaviti na početku terapije. Povećanje doze kod takvih pacijenata može biti štetno.

Suha usta

Suha usta su prijavljena kod 10% pacijenata liječenih venlafaksinom. To može povećati rizik od pojave karijesa i pacijente treba posavjetovati o važnosti oralne higijene.

Prekid terapije

Apstinencijalni sindrom je česta pojava, naročito ako se terapija prekine naglo (pogledati Dio 4.8). Apstinencijalni sindrom (uslijed smanjenja doze ili obustave primjene lijeka) je u kliničkim studijama prijavljivan kod otprilike 31% pacijenata liječenih venlafaksinom i kod 17% pacijenta koji su uzimali placebo.

Rizik od razvoja apstinencijalnog sindroma zavisi od nekoliko faktora, uključujući trajanje, dozu terapije i brzinu smanjenja doze. Najčešće prijavljivani simptomi su vrtoglavica, ispadi senzibiliteta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i živopisne/košmarne snove), nemir ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolje. Navedeni simptomi su uglavnom blagi do umjereni, kod nekih teški. Obično se javljaju tokom prvih nekoliko dana od prekida liječenja, ali postoje i rijetki izvještaji o takvim simptomima kod pacijenata koji su nenamjerno propustili da uzmu lijek. Navedeni simptomi su uglavnom prolaznog karaktera i obično iščezavaju u roku od dvije sedmice, premda kod nekih mogu potrajati i duže (dva do tri mjeseca i duže). Stoga se savjetuje da se venlafaksin isključuje postepeno u trajanju od nekoliko sedmica ili mjeseci, u skladu sa pacijentovim potrebama (pogledati Dio 4.2).

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija SSRI antidepresivima ili venlafaksinom može uticati na glikemijski status. Kod tih pacijenata može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i/ili oralnih antidijabetika.

Interakcije sa laboratorijskim testovima za određivanje psihoaktivnih supstanci

Kod pacijenata koji su na terapiji venlafaksinom rezultati imunoskrining testova urina za fenciklidin (PCP) i amfetamin mogu biti lažno pozitivni. To je posljedica nespecifičnosti skrining testova. Lažno-pozitivni rezultati testa mogu se dobiti i nekoliko dana nakon prekida terapije venlafaksinom. Venlafaksin se može razlikovati od PCP ili amfetamina pomoću potvrdnih testova kao što su gasna hromatografija/masena spektrometrija.

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitori ponovnog preuzimanja serotonin norepinefrina (SNRI) mogu izazvati simptome seksualne disfunkcije (pogledati Dio 4.8). Bila je izvještaja o dugotrajnoj seksualnoj disfunkciji kada su simptomi trajali i nakon prestanka primjene SSRI/SNRI.

Lijek VEXANA sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (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 monoaminooksidaze. Venlafaksin se mora prestati uzimati najmanje sedam dana prije uključenja terapije ireverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Reverzibilni, selektivni inhibitori monoaminooksidaze (moklobemid)

Ne preporučuje se kombinacija venlafaksina sa reverzibilnim i selektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (kao što je moklobemid) zbog rizika od serotoninskog sindroma. Po okončanju terapije reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze mora se, prije uvođenja terapije venlafaksinom, napraviti razmak od najmanje 14 dana. 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)

Antibiotik linezolid je slab reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze i ne treba ga davati pacijentima koji se liječe venlafaksinom (pogledati Dio 4.4).

Kod pacijenata koji su nedavno prekinuli terapiju inhibitorima monoaminooksidaze i započeli liječenje venlafaksinom su zabilježena ozbiljna neželjena dejstva, koja su zabilježena i kod onih koji su pred nedavno uvođenje terapije inhibitorima monoaminooksidaze prekinuli terapiju venlafaksinom. Tako su prijavljivani tremor, mioklonus, dijaforeza, mučnina, povraćanje, crvenilo, vrtoglavica i hipertermija uz prateću kliničku sliku nalik neuroleptičkom malignom sindromu, epi-napadi i smrt.

Serotoninski sindrom

Tokom terapije venlafaksinom se može razviti po život opasno stanje serotoninski sindrom, a naročito kada se koristi u kombinaciji sa drugim lijekovima koji utiču na serotonergički sistem neurotransmitera (uključujući triptane, SSRI, SNRI, amfetamine, litijum, sibutramin ili biljka kantarion [*Hypericum perforatum*], opioide (npr. buprenorfin, fentanil i njegove analoge, tramadol, deksstrometorfan, tapentadol, petidine, metadon i pentazocin), s lijekovima koji inhibiraju metabolizam serotonina (kao što su MAOI, npr. metilen plavo), sa serotoninskim prekursorima (kao što je triptofan) ili sa antipsihoticima ili drugim dopaminskim antagonistima (pogledati dijelove 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 na početku terapije i nakon povećanja doze. Istovremena upotreba venlafaksina sa serotoninskim prekursorima (kao triptofan suplement) nije preporučljiva (pogledati Dio 4.4.)

CNS-aktivne supstance

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

Alkohol

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 s istovremenom primjenom drugih lijekova koji produžavaju QT interval. Istovremenu primjenu takvih lijekova treba izbjegavati (pogledati Dio 4.4).

U njih spadaju:

- antiaritmiци klase Ia i III (npr. hinidin, amjodaron, sotalol, dofetilid),

- neki antipsihotici (npr. tioridazin),
- neki makrolidi (npr. eritromicin),
- neki antihistaminici,
- neki hinolonski antibiotici (npr. moksifloksacin).

Navedeni popis nije sveobuhvatan, tako da i ostale lijekove za koje se zna da znatno produžavaju QT interval treba izbjegavati.

Uticaj ostalih lijekova na venlafaksin

Ketokonazol (CYP3A4 inhibitor)

Farmakokinetičko ispitivanje sa ketokonazolom provedeno na CYP2D6 ekstenzivnim i slabim metabolizerima rezultiralo je, nakon primjene venlafaksina u kombinaciji sa ketokonazolom, povećanjem AUC venlafaksina (za 70% kod CYP2D6 slabih i 21% kod CYP2D6 ekstenzivnih metabolizera) i O-desmetilvenlafaksina (za 33% kod CYP2D6 slabih i 23% kod CYP2D6 ekstenzivnih metabolizera). Istovremena upotreba CYP3A4 inhibitora (npr. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin) i venlafaksina može povećati nivo venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina u serumu. Zbog toga se savjetuje pažnja ako pacijentova terapija istovremeno uključuje CYP3A4 inhibitore i venlafaksin.

Uticaj venlafaksina na ostale lijekove

Litijum

Tokom istovremene upotrebe venlafaksina i litijuma može se razviti serotoninski sindrom (pogledati odjeljak „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 benzodiazepinima.

Imipramin

Venlafaksin nema uticaja na farmakokinetiku imipramina i 2-OH-imipramina. Zabilježeno je povećanje (dozno zavisno) AUC 2-OH-desipramina za 2,5 do 4,5 puta kada je dnevna doza venlafaksina povećavana sa 75 mg na 150 mg. Imipramin ne utiče na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Nije poznat klinički značaj te interakcije. Tokom istovremene primjene venlafaksina i imipramina potreban je oprez.

Haloperidol

U farmakokinetičkom ispitivanju sa haloperidolom zabilježeno je povećanje ukupnog oralnog klirensa haloperidola za 42%, kao i povećanje AUC za 70%, te povećanje C_{max} za 88%, dok je poluvrijeme eliminacije haloperidola ostalo nepromijenjeno. Navedeno treba uzeti u obzir kod pacijenata liječenih istovremeno haloperidolom i venlafaksinom. Nije poznat klinički značaj ove interakcije.

Risperidon

Venlafaksin je povećao AUC risperidona za 50%, ali nije uticao na farmakokinetički profil ukupne frakcije aktivnih metabolita (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). Nije poznat klinički značaj ove interakcije.

Metoprolol

Istovremena primjena venlafaksina i metoprolola kod zdravih dobrovoljaca u ispitivanju farmakokinetičke interakcije za oba lijeka rezultirala je povećanjem koncentracije metoprolola u plazmi za otprilike 30 do 40% bez promjene plazmatske koncentracije njegovog aktivnog metabolita α -hidroksimetoprolola. Nije poznat klinički značaj ovog nalaza za pacijente sa hipertenzijom. Metoprolol nije uticao na farmakokinetički profil venlafaksina ili njegovog aktivnog metabolita, O-desmetilvenlafaksina. Tokom istovremene upotrebe venlafaksina i metoprolola potreban je oprez.

Indinavir

Tokom farmakokinetičkog ispitivanja s indinavirom utvrđeno je da je AUC indinavira bila ovećana za 28%, dok je C_{max} bila smanjena za 36%. Indinavir nije imao uticaja na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Nije poznat klinički značaj ove interakcije.

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

Nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljene su nenamjerne trudnoće kod pacijentkinja koje su uzimale oralne kontraceptive dok su koristile 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). Nije poznat potencijalan rizik za ljude. Venlafaksin se može davati trudnicama samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik.

Podaci dobiveni posmatranjem ukazuju na povećani rizik (manji od dvostrukog) od postporodajnog krvarenja nakon uzimanja SSRI/SNRI tokom mjesec dana prije poroda (pogledati dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se venlafaksin, kao i ostali SSRI/SNRI, koriste do porođaja ili se njihova primjena obustavi malo prije porođaja, postoji opasnost od razvoja apstinencijalnog sindroma kod novorođenčeta. Kod neke novorođenčadi čije su majke tokom trećeg trimestra koristile venlafaksin razvile su se komplikacije koje su zahtijevale hranjenje 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 perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (*eng.* PPHN). Premda nisu provedena ispitivanja korelacije PPHN i terapije SNRI-om, ovaj potencijalni rizik se ne može isključiti u slučaju kada se koristi venlafaksin, s obzirom na sličan mehanizam djelovanja (inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina). Ako je majka koristila SSRI/SNRI u poodmakloj trudnoći kod novorođenčadi se mogu primijetiti sljedeći simptomi: razdražljivost, tremor, hipotonija, neutješan plač, teškoće pri sisanju i spavanju. Ovi simptomi se mogu javiti zbog serotoninskog efekta ili simptoma izloženosti lijeku. Ove komplikacije se, u većini slučajeva, primjećuju odmah ili 24 sata nakon poroda.

Dojenje

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit, O-desmetilvenlafaksin, se izlučuju putem majčinog mlijeka. Bilo je postmarketinških izvještaja o dojenčadi kod kojih je prijavljivane neutješan plač, razdražljivost i problemi sa spavanjem. Pošto se dojenje prekinulo, kod dojenčadi su se javljali simptomi apstinencijalnog sindroma. Rizik za dojenče se ne može isključiti. Stoga se odluka o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije venlafaksinom donosi uz pažljivo razmatranje koristi dojenja za djecu i koristi terapije venlafaksinom za majku.

Plodnost

U studiji u kojoj su i mužjaci i ženke pacovi bili izloženi O-desmetilvenlafaksinu zabilježena je smanjena plodnost. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat (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).

Svaki psihoaktivni lijek/preparat može nepovoljno uticati na rasuđivanje, razmišljanje i motoričke vještine. Stoga pacijente koji uzimaju venlafaksin treba upozoriti o uticaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja opasnim mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Vrlo česta (>1/10) prijavljena neželjena dejstva u kliničkim studijama su mučnina, suha usta, glavobolja i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

Neželjena dejstva su navedena po organskim sistemima i učestalosti javljanja, kao i opadajućem redoslijedu prema medicinskoj ozbiljnosti unutar svake kategorije učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava 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 iz raspoloživih podataka).

Organski sistem	vrlo česte	česte	povremene	rijetke	nepoznate
Poremećaji krvi i limfnog sistema					trombocitopenija, poremećaji krvi (uključujući agranulocitozu, aplastičnu anemiju, neutropeniju i pancitopeniju)
Poremećaji imunološkog sistema					anafilaktička reakcija
Endokrinološki poremećaji					sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit			hiponatrijemija
Mentalni poremećaji		konfuznost, depersonalizacija, anorgazmija, smanjen libido, nervoza, insomnija, abnormalni snovi	halucinacije, derealizacija, agitiranost, abnormalni orgazmi (kod žena), apatija, hipomanija, bruksizam	manija	suicidne ideje i suicidalno ponašanje*, delirijum, agresija**
Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica, glavobolja** *	somnolentnost, tremor, parestezije, hipertenzija	akatazija/psihomotorni nemir, sinkopa, mioklonus, abnormalna koordinacija, poremećaj ravnoteže, disgeuzija	konvulzije	neuroleptički maligni sindrom (NMS), serotoninški sindrom, ekstrapiramidalni poremećaji (uključujući distoniju i diskineziju), tarditivna diskinezija

Poremećaji oka		vizuelne smetnje uključujući zamućen vid, midrijaza, poremećaj akomodacije			glaukom zatvorenog ugla
Poremećaji uha i lavirinta			tinitus		vertigo
Srčani poremećaji		palpitacije	tahikardija		ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija (uključujući <i>torsade de pointes</i>)
Vaskularni poremećaji		hipertenzija, vazodilatacija (uglavnom valunzi)	posturalna hipotenzija		hipotenzija, krvarenje (krvarenje iz sluznica/sluzokoža)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji		zijevanje			plućna eozinofilija
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, suha usta	povraćanje, dijareja, opstipacija,	gastrointestinalna krvarenja		pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji					hepatitis, vrijednosti parametara funkcionalnog statusa jetre izvan referentnog intervala
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza (uključujući noćno znojenje)		angioedem, fotosenzitivna reakcija, ekhimoza, osip, alopecija		multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens–Johnsonov sindrom, pruritus, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		poremećeno uriniranje (uglavnom retencija), polakiurija	urinarna retencija	urinarna inkontinencija	

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		menstrualni poremećaji povezani sa pojačanim krvarenjem ili pojačanim neredovnim krvarenjem (npr., menoragija, metroragija), abnormalna ejakulacija/orgazam (muškarci), erektilna disfunkcija (impotencija)			postpartalno krvarenje****
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, slabost, drhtavica			
Laboratorijski nalazi/pretrage		hiperholesterol emija	povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase		produžen QT interval na EKG-u, produženo vrijeme krvarenja, hiperprolaktinemija

* Tokom terapije venlafaksinom ili neposredno nakon prekida terapije su zabilježene suicidalne ideje/misli (pogledati dio 4.4).

** Pogledati dio 4.4.

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

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

Prekid terapije

Prekid terapije venlafaksinom (naročito naprasano) često uzrokuje razvoj apstinencijalnog sindroma. Najčešće prijavljivane reakcije su vrtoglavica, ispadi senzibiliteta (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i živopisne/košmarne snove), nemir ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, vertigo, glavobolje i sindromi gripe.

Navedeni simptomi su uglavnom blagi do umjereni i prolaznog su karaktera, premda kod nekih pacijenata mogu biti ozbiljni i/ili dugotrajni. Stoga se savjetuje da se terapija venlafaksinom isključuje postepeno smanjujući dozu (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijski pacijenti

Neželjena dejstva venlafaksina (u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima) kod djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) su uglavnom bila slična kao ona zabilježena kod odraslih. Kao i kod odraslih, zabilježeni su smanjen apetit, gubitak tjelesne mase, povišen krvni pritisak i povišen nivo holesterola u serumu (pogledati dio 4.4).

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima su zabilježena neželjena dejstva u vidu suicidalnih ideja. Tako je zabilježena neprijateljska nastrojenost prema okolini i, naročito kod major depresivnih poremećaja, autodestruktivno ponašanje. Kod pedijatrijskih pacijenata su posebno primijećena sljedeća neželjena dejstva: abdominalna bol, nemir, loše varenje, ekhimoza, epistaksa i mijalgija.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike

važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za što tačniju procjenu odnosa koristi/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva 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 venlafaksinom je prvenstveno zabilježeno u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće zabilježena neželjena dejstva kod predoziranja su tahikardija, promjene u nivou svijesti (koje variraju od somnolentnosti do kome), midrijaza, konvulzije i povraćanje. Ostala zabilježena neželjena dejstva kod predoziranja su promjene na EKG-u (npr. produžen QT interval, blok grane, proširen QRS kompleks [pogledati dio 5.1]), ventrikularna tahikardija, bradikardija, hipotenzija, vrtoglavica i smrt.

Simptomi teškog trovanja kod odraslih se mogu pojaviti nakon uzimanja približno 3 grama venlafaskina.

Objavljene retrospektivne analize ukazuju kako je učestalost smrti zbog predoziranja venlafaksinom veća nego kod predoziranja antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), ali manja nego kod tricikličkih antidepresiva. Epidemiološka ispitivanja su pokazala da su pacijenti liječeni venlafaksinom rizičniji u pogledu suicidalnosti od pacijenata liječenih drugim SSRI. Stepem 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. Terapija se mora propisivati vrlo oprezno - treba propisati najmanju dozu 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.

Preporučuju se opšta suportivna i simptomatska terapija. Obavezno kontrolisati srčani ritam i vitalne funkcije (parametre). Kada postoji rizik od aspiracije, ne preporučuje se indukcija povraćanja. Indikacija za gastičnu lavažu postoji ako se uradi neposredno poslije ingestije lijeka ili kod simptomatskih pacijenata. Davanje aktivnog ugljena takođe može usporiti apsorpciju aktivne supstance. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i zamjenska transfuzija najvjerovatnije neće biti od pomoći. Nisu poznati antidoti za venlafaksin.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antidepresiv

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATK): 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 centralnom nervnom sistemu.

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 monoaminooksidazu, niti djeluju na centralne muskarinske, histaminske i α -adrenergičke receptore, što je od značaja za rijetku pojavu neželjenih antiholinergičnih, sedativnih i kardiovaskularnih efekata, koji se javljaju sa primjenom drugih antidepresiva.

Elektrofiziologija srca

U posebnoj detaljnoj QTc studiji kod zdravih ispitanika, venlafaksin nije produžio QT interval do klinički relevantnog stepena uz supraterapijsku dnevnu dozu od 450 mg (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 dijelove 4.4 i 4.9).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Venlafaksin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira (oko 92%). Uslijed ekstenzivnog metabolizma prvog prolaza bioraspodjelivost nakon peroralne primjene konvencionalnih preparata iznosi 12,6%.

Raspodjela

Venlafaksin i ODV se minimalno vežu na bjelanjčevine plazme pri terapijskim koncentracijama (27%, odnosno 30%). *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 dnevnim doznim nivoima od 75 mg do 450 mg.

Metabolizam

Venlafaksin se metabolizira u velikoj mjeri metabolizmom prvog prolaza u jetri, pod uticajem citohroma P-450 2D6, pri čemu nastaje njegov aktivni metabolit O-desmetilvenlafaksin (ODV). Ostali aktivni metaboliti su N-desmetilvenlafaksin i N,O-didesmetilvenlafaksin, koji su slabije aktivni od ODV.

Izlučivanje

Oko 36% do 60% venlafaksina se izlučuje putem bubrega. Nakon primjene venlafaksina u pojedinačnim oralnim dozama od 80 mg do 100 mg, oko 1% do 10% se izluči urinom u nepromijenjenom obliku, a oko 30% se izluči kao aktivni metabolit ODV. Preostalih oko 6% do 19% se izluči u obliku N,O-didesmetilvenlafaksina, a 1% u obliku N-desmetilvenlafaksina.

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 plazmatske koncentracije venlafaksina kod majki koje su ga koristile. Prosječna dnevna doza venlafaksina je bila 2,91 mg/kg. 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. Prosječna izloženost lijeku kod dojenčadi je bila 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 četvoro 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).

Poluvrijeme eliminacije venlafaksina iznosi pet sati i nije zavisno od doze. Poluvrijeme 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* testovima.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Celuloza mikrokristalna
Laktoza monohidrat
Natrijum škrob glikolat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat
Željezo oksid žuto E172
Željezo oksid crveno 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

Tablete su pakovane u blister pakovanje.
Kutija sadrži 30 tableta od 37,5 mg (3 blistera po 10 tableta) uz priloženo Uputstvo za pacijenta.
Kutija sadrži 30 tableta od 50 mg (2 blistera po 15 tableta) uz priloženo Uputstvo za pacijenta.
Kutija sadrži 30 tableta od 75 mg (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 ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

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

Vexana 37,5 mg 04-07.3-1-7829/20 od 25.11.2021.

Vexana 50 mg 04-07.3-1-7830/20 od 25.11.2021.

Vexana 75 mg 04-07.3-1-7831/20 od 25.11.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

01.11.2023. godine