

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ Velafax[®]; 37,5 mg; tablete

Δ Velafax[®]; 75 mg ; tablete

INN: venlafaksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta leka Velafax od 37,5 mg sadrži 37,5 mg venlafaksina u obliku venlafaksin-hidrohlorida.

Jedna tableta leka Velafax od 75 mg sadrži 75 mg venlafaksina u obliku venlafaksin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Velafax, tablete, 37,5 mg, su duguljaste tablete, žute do svetložute boje, sa podeonom linijom sa obe strane.

Velafax, tablete, 75 mg, su okrugle tablete, žute do svetložute boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i oznakom "PLIVA" na drugoj strani.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Velafax tablete indikovane su za terapiju epizoda velike depresije i za prevenciju rekurentnih epizoda velike depresije kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučuje se početna doza od 75 mg/dan venlafaksina, podeljena u dve doze (37,5 mg dva puta dnevno), uz hranu.

Kod pacijenta kod kojih početna doza od 75 mg dnevno nije pokazala dobre rezultate, doza se može povećavati do maksimalne doze od 375 mg na dan. Povećanja doze se mogu vršiti u intervalima od 2 ili više nedelja. Ako je klinički opravdano, usled postojanja veoma ozbiljnih simptoma, povećanje doze se može vršiti i u učestalijim vremenskim intervalima, ali oni ne smeju biti kraći od 4 dana.

Usled postojanja rizika od pojave dozno-zavisnih neželjenih dejstava, povećanje doze ovog leka se može vršiti tek nakon obavljanja pažljive kliničke procene (videti odeljak 4.4). Kao dozu održavanja, pacijentu treba davati najmanju dozu leka koja daje efikasne rezultate.

Pacijente je potrebno lečiti odgovarajući period, obično nekoliko meseci ili duže. Terapiju treba redovno procenjivati na individualnom nivou. Dugoročna terapija se, takođe, može primenjivati radi prevencije

rekurencije epizoda velike depresije. U većini slučajeva, preporučena doza ovog leka za prevenciju rekurencije epizoda velike depresije je ista kao i doza koja se primenjuje tokom trajanja same epizode. Primenu antidepresivnih lekova treba obavezno nastaviti i u periodu od bar šest meseci nakon remisije.

Pacijenati sa oštećenjem funkcije bubrega

Iako nije neophodno menjati dozu venlafaksina kod pacijenata kod kojih je stopa glomerularne filtracije (GFR-*Glomerular filtration rate*) između 30 i 70 mL/minut, oprez se savetuje. Kod onih pacijenata kojima je neophodna hemodijaliza, ili kod onih koji pate od teškog oštećenja funkcije bubrega (GFR<30 mL/min), potrebno je smanjiti dozu venlafaksina za 50%. Međutim, može biti potrebno individualno prilagođavanje doze zbog interindividualne razlike u klirensu.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenta koji imaju blago ili umereno oštećenje funkcije jetre, obično treba razmotriti smanjenje doze leka od 50%. Međutim, usled interindividualne varijabilnosti u pogledu klirensa, može biti potrebno individualno podešavanje doze.

Postoji veoma organičen broj podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Savetuje se oprez, a treba uzeti u obzir i smanjenje doze ovog leka za više od 50%. Takođe, potrebno je proceniti odnos koristi i rizika od terapije kod takvih pacijenata.

Deca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Ne preporučuje se primena venlafaksina kod dece i adolescenata.

Kontrolisane kliničke studije kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim poremećajem, nisu pokazale efikasnost i ne podržavaju primenu venlafaksina kod ove populacije pacijenata (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost primene venlafaksina za druge indikacije kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba samo na osnovu uzrasta. Međutim, kao i kod bilo koje druge terapije potreban je oprez pri lečenju starijih osoba zbog mogućeg oštećenja funkcije bubrega i promena u osetljivosti i afinitetu neurotransmitera koje se mogu javiti u starijem dobu. Uvek treba primeniti najnižu efikasnu dozu i pažljivo pratiti pacijenta u slučaju povećavanja doze.

Simptomi obustave leka zapaženi nakon prekida terapije

Treba izbegavati nagli prekid terapije venlafaksinom. U slučajevima kada se želi prekid terapije lekom venlafaksin, dozu bi trebalo postupno smanjivati tokom perioda od bar jedne do dve nedelje, kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako se tokom smanjenja doze leka ili nakon prekida terapije pojave simptomi intolerancije, u tom slučaju treba razmotriti ponovni nastavak terapije sa prethodno propisanom dozom. Smanjenje doze se može nastaviti, ali u dužim vremenskim razmacima.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Preporučljivo je da se venlafaksin tablete sa trenutnim oslobađanjem uzimaju zajedno sa hranom, otprilike u isto vreme svakoga dana. Tabletu treba progutati celu sa tečnošću.

Pacijenti koji se leče venlafaksinom u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem mogu preći na venlafaksin u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem uz najbližu ekvivalentnu dnevnu dozu. Na primer, terapija venlafaksin tabletama sa trenutnim oslobađanjem 37,5 mg dva puta dnevno može se zameniti sa venlafaksin kapsulama sa produženim oslobađanjem 75 mg jednom dnevno. Može biti potrebna individualno prilagođavanje doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
 - Istovremena primena venlafaksina sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) koja može izazvati serotoniniski sindrom sa sledećim simptomima: agitacija, tremor i hipertermija.
- Primena venlafaksina može započeti najranije 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze.
- Primena venlafaksina se mora prekinuti najmanje 7 dana pre početka terapije ireverzibilnim MAOI (videti odeljke 4.4 i 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Suicid, suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresiju prati povećan rizik od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i samoubistva. Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije bolesti.

Obzirom da se kliničko delovanje antidepresiva očekuje nakon nekoliko nedelja terapije, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok ne dođe do značajnog poboljšanja. Uobičajeno je kliničko iskustvo da je rizik od samopovređivanja najveći u početku bolesti i u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja, u čijoj terapiji se venlafaksin propisuje, mogu, takođe, biti povezana sa povećanim rizikom od pojave događaja povezanih sa suicidom. Pored toga, ova stanja mogu biti komorbiditeti sa velikim depresivnim poremećajem. Iste mere predostrožnosti se sprovode kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem i kod pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Pacijenti koji u istoriji bolesti imaju pokušaj suicida, oni koji imaju visok stepen suicidalnih ideja pre terapije i mlađi odrasli ljudi imaju veći rizik za pojavu suicidalnih misli/suicida i moraju se pažljivo pratiti tokom terapije. Takođe, treba upozoriti pacijente i članove porodice da posebno prate pojavu suicidalnih ideja i da odmah potraže pomoć lekara ako se one pojave.

Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lekova kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima pokazuju povećani rizik od suicidalnog ponašanja, u poređenju sa placebom, kod pacijenata koji su bili mlađi od 25 godina.

Pažljivo praćenje pacijenata, posebno kod onih sa visokim rizikom, potrebno je tokom terapije, pogotovo u ranom stadijumu terapije ili nakon promene doze. Pacijente (i negovatelje) treba upozoriti o potrebi praćenja u slučaju bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja, misli i neuobičajenih promena ponašanja, i u slučaju prisutnosti navedenih simptoma odmah potražiti pomoć lekara.

Pedijatrijska populacija

Venlafaksin ne bi smeo da se primenjuje u terapiji dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bes) češće je uočeno u kliničkim ispitivanjima kod dece i adolescenata koji su dobijali antidepresive u odnosu na decu i adolescente koji su dobijali placebo. Ako se lekar, ipak odluči da primeni ovaj lek, pacijenta je potrebno pažljivo nadzirati kako bi se na vreme uočila pojava eventualnih suicidalnih simptoma. Nema podataka o dugotrajnoj primeni venlafaksina kod dece i adolescenata, a koji se odnose na rast, sazrevanje, i razvoj kognitivnih funkcija i ponašanje.

Serotoniniski sindrom

Kao i kod primene drugih serotonergičkih lekova, serotoniniski sindrom, potencijalno smrtonosno stanje, može se javiti i pri primeni venlafaksina, posebno u slučaju njegove istovremene primene sa drugim serotonergičkim lekovima (uključujući triptane, SSRI, SNRI, litijum, sibutramin, kantaron, fentanil i analoge, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), sa lekovima koji utiču na

metabolizam serotonina (poput MAO inhibitora), sa serotonin prekursorima (triptofan), ili sa antipsihoticima ili drugim dopamin antagonistima (videti odeljak 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoniniskog sindroma mogu uključivati promene u mentalnom statusu (agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog vegetativnog sistema (tahikardija, nestabilni krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularna odstupanja (hiperrefleksija, nekoordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, proliv).

Serotoninski sindrom u svojoj najtežoj formi može dovesti do NMS, što uključuje hipertermiju, rigiditet miškulature, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, sa mogućom fluktuacijom vitalnih znakova i promenom mentalnog statusa.

Ukoliko je istovremena primena venlafaksina i drugih serotoninergičnih i dopaminergičkih lekova neophodna, neophodno je pažljivo nadziranje pacijenata, posebno prilikom započinjanja terapije i kod povećanja doze.

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

Glaukom zatvorenog ugla

Zabeležena je pojava midrijaze pri primeni venlafaksina, zato pacijente sa povišenim intraokularnim pritiskom ili sa rizikom od glaukoma uskog ugla treba pažljivo pratiti

Krvni pritisak

Dozno zavisno povišenje krvnog pritiska je često prijavljeno kod pacijenata koji uzimaju venlafaksin. U postmarketinškom praćenju zabeleženi su slučajevi arterijske hipertenzije koji su zahtevali hitnu terapiju. Pre početka terapije venlafaksinom, potrebno je pregledati pacijente da li imaju visok krvni pritisak, a od ranije postojeću hipertenziju staviti pod kontrolu. Potrebno je periodično kontrolisati krvni pritisak kod svih pacijenata, a posebno nakon početka terapije venlafaksinom kao i pri svakom povećanju doze. Oprez je potreban kod pacijenata kod kojih primarno stanje može biti ugroženo porastom krvnog pritiska, kao na primer kod pacijenata sa oštećenjem funkcije srca.

Srčani ritam

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

Kardiološko oboljenje i rizik od pojave aritmije

Primena venlafaksina nije ispitivana kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda ili nestabilnom anginom pectoris. Zbog toga se venlafaksin kod takvih pacijenata mora primenjivati sa oprezom.

Nakon stavljanja leka u promet opisane su fatalne srčane aritmije, slučajevi QT prolongacije, *Torsade de Pointes* (TdP), ventrikularne tahikardije posebno kod predoziranja venlafaksinom ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za QT prolongaciju/TdP. Odnos koristi i rizika se mora odrediti pre propisivanja venlafaksina pacijentima sa povećanim rizikom nastanka ozbiljnih srčanih aritmija ili QT prolongacijom.

Konvulzije

Kod primene venlafaksina može doći do pojave konvulzija. Kao i ostale antidepresive, venlafaksin se mora uvoditi sa oprezom kod pacijenata sa konvulzijama u istoriji bolesti i ove pacijente treba pažljivo pratiti. U slučaju pojave konvulzija terapija se mora prekinuti.

Hiponatremija

Tokom terapije venlafaksinom, kao i sa ostalim antidepresivima, mogu se pojaviti slučajevi hiponatremije i/ili sindroma preterane sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH, engl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*). Takva stanja se obično javljaju kod pacijenata sa smanjenim volumenom tečnosti ili

kod dehidriranih pacijenata. Zbog toga je potreban oprez kod pacijenata sa povećanim rizikom od hiponatremije, kao što su: starije osobe, pacijenti na terapiji diureticima i pacijenti koji iz nekog razloga imaju smanjen volumen tečnosti.

Abnormalno krvarenje

Lekovi inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina mogu dovesti do smanjene funkcije trombocita. Krvarenje kod pacijenata na terapiji SSRI i SNRI se kreće od ekhimoza, hematoma, epistakse i petehija do gastrointestinalnih i životno ugrožavajućih krvarenja. Kao i kod drugih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina, venlafaksin se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata sa sklonošću ka krvarenju, uključujući pacijente koji uzimaju antikoagulanse i inhibitore trombocita.

Serumski holesterol

U placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju zabeležen je značajan porast serumskog holesterola kod 5,3% pacijenata lečenih venlafaksinom u odnosu na 0,0% pacijenata koji su primali placebo tokom najmanje 3 meseca. Merenja koncentracije holesterola u serumu treba redovno sprovoditi u slučajevima dugotrajne terapije venlafaksinom.

Istovremena primena sa lekovima koji redukuju telesnu masu

Sigurnost i efikasnost terapije venlafaksinom u kombinaciji sa lekovima za smanjenje telesne mase, uključujući fentermin, nije utvrđena. Istovremena primena venlafaksina i lekova za smanjenje telesne mase se ne preporučuje. Venlafaksin nije indikovano za smanjenje telesne mase, kao monoterapija, niti kao kombinovana terapija.

Manija/hipomanija

Manija/hipomanija se može javiti kod malog broja pacijenata sa poremećajem raspoloženja koji su uzimali antidepresive uključujući i venlafaksin. Kao i kod svih antidepresiva, venlafaksin treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem u istoriji bolesti ili sa bipolarnim poremećajem u porodičnoj anamnezi.

Agresija

Pojava agresije zabeležena je kod malog broja pacijenata koji su lečeni antidepresivima, uključujući venlafaksin. Ova pojava zabeležena je posebno u vreme započinjanja terapije, promene doziranja i prestanka terapije.

Kao i ostali antidepresivi, venlafaksin se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju agresivno ponašanje.

Prekid terapije venlafaksinom

Simptomi obustave nakon prestanka uzimanja leka su uobičajeni, naročito ako je prekid nastupio naglo (videti odeljak 4.8). U kliničkim ispitivanjima, neželjene reakcije nakon prestanka terapije su se dogodile kod oko 31% pacijenata lečenih venlafaksinom i oko 17% pacijenata koji su uzimali placebo.

Rizik pojave simptoma obustave zavisi od različitih uzroka, uključujući trajanje terapije, dozu i stepen smanjenja doze. Najčešće prijavljeni simptomi obustave su: vrtoglavica, poremećaji osećaja (parestezija), poremećaji sna (nesanica, intenzivni snovi), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uobičajeno su ti simptomi blagi do umereni, ipak, kod nekih pacijenata mogu biti i teški. Obično nastaju u prvih nekoliko dana nakon prestanka terapije ali bilo je vrlo retkih prijava takvih simptoma i kod pacijenata koji su slučajno propustili da uzmu dozu leka. Najčešće su ti simptomi samoograničavajući i nestaju unutar 2 nedelje, iako kod nekih osoba mogu trajati i duže (2-3 meseca ili više). Zato se preporučuje da se prilikom prekida terapije doza postepeno smanjuje kroz nekoliko nedelja ili meseci, zavisno od potreba pacijenata (videti odeljak 4.2).

Akatizija/psihomotorni nemir

Upotreba venlafaksina se povezuje sa nastankom akatizije koju karakteriše subjektivno neprijatan ili uznemiravajući nemir praćen potrebom za čestim kretanjem uz nemogućnost mirnog sedenja ili stajanja na mestu. Ovaj nemir se češće javlja unutar prvih par nedelja terapije. Kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja ovih simptoma povećavanje doze može biti štetno.

Suva usta

Pojava suvoće u ustima opisana je kod 10% pacijenata koji su uzimali venlafaksin. Ova pojava može povećati rizik od nastanka karijesa, zbog toga je potrebno pacijente upozoriti na održavanje higijene zuba i usne šupljine

Dijabetes

Terapija venlafaksinom kod pacijenata koji boluju od dijabetesa može promeniti kontrolu glikemije. Kontrolu glikemije treba pažljivo pratiti, a možda će biti potrebno prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Interakcije sa laboratorijskim testovima

Kod pacijenata na terapiji venlafaksinom prijavljena je pojava lažno pozitivnog imunoesej *screen* testa za fenilciklidin (PCP) i amfetamin, zbog nespecificnosti *screening* testa. Lažno pozitivni rezultati mogu se očekivati nekoliko dana nakon prekida terapije venlafaksinom. Testom gasne hromatografije odvaja se venlafaksin od PCP i amfetamina.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)

Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori

Venlafaksin se ne sme koristiti zajedno sa neselektivnim ireverzibilnim MAO inhibitorima. Venlafaksin se ne sme uvoditi u terapiju najmanje 14 dana nakon prekida korišćenja neselektivnih MAO inhibitora. Upotreba venlafaksina se mora prekinuti najmanje 7 dana pre započinjanja terapije nekim od MAO inhibitora (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Reverzibilni selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

Zbog moguće pojave serotoninskog sindroma ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina sa reverzibilnim i selektivnim MAO inhibitorima, kao što je moklobemid. Venlafaksin se ne sme uvoditi u terapiju najmanje 14 dana nakon prekida korišćenja MAO inhibitora. Upotreba venlafaksina se mora prekinuti najmanje 7 dana pre započinjanja terapije nekim od MAO inhibitora (videti odeljak 4.4).

Reverzibilni neselektivni MAO inhibitori (linezolid)

Antibiotik linezolid je slab reverzibilni i neselektivni MAO inhibitor i ne bi ga trebalo davati pacijentima koji su na terapiji venlafaksinom (videti odeljak 4.4).

Teške neželjene reakcije su zabeležene kod pacijenata koji su nedavno završili terapiju lekovima iz grupe MAO inhibitora i započeli terapiju venlafaksinom, ili kod pacijenata koji su nedavno prekinuli terapiju venlafaksinom i nastavili lekovima iz grupe MAO inhibitora. U ove neželjene reakcije se ubrajaju: tremor, mioklonus, diaforeza, mučnina, povraćanje, crvenilo praćeno osećajem toplote, vrtoglavica i hipertermija sa karakteristikama produženog neuroleptičnog malignog sindroma, epileptičkim napadima i smrću.

Serotoninski sindrom

Kao i pri primeni drugih serotonergičnih lekova, serotoninski sindrom, potencijalno smrtonosna reakcija, može se javiti i pri primeni venlafaksina, posebno u slučaju njegove istovremene primene sa drugim lekovima koji mogu uticati na serotonergički sistem neurotransmisije (kao što su triptani, SSRI, SNRI, litijum, sibutramin, tramadol ili kantarion (*Hypericum perforatum*), fentanil i analozi, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon i pentazocin), sa lekovima koji utiču na metabolizam serotonina (poput inhibitora monoamino oksidaze), sa prekursorima serotonina (poput dodataka triptofana) ili sa antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Ako je klinički opravdano istovremen terapija venlafaksinom i određenim SSRI i SNRI, ili agonistom receptora serotonina (triptan), savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno pri uvođenju terapije i povećanju doze. Ne preporučuje se istovremena primena venlafaksina i prekursora serotonina, (poput suplemenata triptofana) (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji deluju na centralni nervni sistem (CNS)

Nije dokazana bezbednost istovremene primene venlafaksina sa drugim lekovima koji deluju na CNS. Iz tog razloga je potreban oprez pri istovremenoj primeni venlafaksina sa drugim lekovima koji deluju na CNS.

Etanol

Venlafaksin ne pojačava psihomotorne poremećaje uzrokovane etanolom. Međutim kao i kod drugih lekova sa delovanjem na CNS pacijente treba savetovati da izbegavaju konzumaciju alkohola dok uzimaju venlafaksin.

Lekovi koji produžavaju QT interval

Rizik od QT prolongacije i/ili ventrikularne aritmije je povećan pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima koji produžavaju QT interval. Istovremenu primenu takvih lekova potrebno je izbegavati (videti odeljak 4.4). Primeri takvih lekova su:

- Ia i III klasa antiaritmika (kvinidin, amjodaron, sotalol, dofetilid),
- neki antipsihotici (tioridazin),
- neki makrolidi (eritromicin),
- neki antihistaminici,
- neki hinolonski antibiotici (moksifloksacin).

Ovaj popis nije sveobuhvatan pa i druge lekove poznate po tome što dovode do produženja QT intervala treba izbegavati.

Efekat venlafaksina na druge lekove koji se metabolišu putem citohrom P450 izoenzima

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

Dejstvo drugih lekova na venlafaksin

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Farmakokinetičko ispitivanje sa ketokonazolom, u CYP2D6 brzih i sporih metabolizera, rezultiralo je većim površinama ispod krive venlafaksina (70% kod ispitanika sporih metabolizera i 21% kod ispitanika brzih metabolizera) i O-desmetilvenlafaksina (33% kod ispitanika sporih metabolizera i 23% kod ispitanika brzih metabolizera) posle primene ketokonazola.

Istovremena primena inhibitora CYP3A4 (npr. atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ketokonazola, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina) i venlafaksina može povećati koncentraciju venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Zbog toga se savetuje oprez kod pacijenata koji istovremeno uzimaju neki inhibitor CYP3A4 i venlafaksin.

Dejstvo venlafaksina na druge lekove

Litijum

Pri istovremenoj primeni venlafaksina i litijuma može doći do pojave serotoninskog sindroma (videti odeljak „Serotoninski sindrom”).

Diazepam

Venlafaksin nema uticaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku diazepama i njegovog aktivnog metabolita, desmetildiazepama. Izgleda da diazepam ne utiče na farmakokinetiku venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina. Nije poznato postoje li farmakokinetičke i/ili farmakodinamske interakcije sa drugim benzodiazepinima.

Imipramin

Venlafaksin nije pokazao efekat na farmakokinetiku imipramina i njegovog metabolita 2-OH-imipramina. Pri primeni dnevne doze od 75 mg do 150 mg venlafaksina, uočen je dozno zavisani porast površine ispod krive (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 primeni venlafaksina i imipramina.

Haloperidol

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

Risperidon

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

Metoprolol

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

Indinavir

Farmakokinetičko ispitivanje indinavira i venlafaksina pokazalo je 28% smanjenje vrednosti AUC i 36% smanjenje vrednosti C_{max} indinavira. Indinavir nije uticao na farmakokinetiku venlafaksina i ODV. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni venlafaksina tokom trudnoće.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Lek se može primeniti tokom trudnoće, samo ukoliko očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

Kao i sa primenom drugih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI/SNRI), simptomi obustave leka se mogu javiti kod novorođenčeta, ukoliko se venlafaksin koristio do porođaja ili neposredno pred porođaj. Kod nekih novorođenih beba koje su bile izložene dejstvu venlafaksina u trećem trimestru trudnoće, razvile su se komplikacije koje su zahtevale hranjenje putem tubusa, respiratornu podršku ili produženu hospitalizaciju. Ove komplikacije se mogu javiti odmah po porođaju.

Epidemioški podaci govore da upotreba SSRI u trudnoći, posebno u poznoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN). Iako studije nisu ispitivale povezanost PPHN sa terapijom SNRI, ne može se isključiti potencijalni rizik uzimajući u obzir mehanizam delovanja venlafaxina (inhibitor *re-uptake*-a serotonina).

Simptomi koji se mogu javiti kod novorođenčadi čije majke su koristile SSRI/SNRI u kasnoj trudnoći su: iritabilnost, tremor, hipotonija, perzistentni plač, poteškoće u sisanju i spavanju. Ovi simptomi mogu biti posledica serotonergičkog efekta ili simptoma izlaganja leku. U najvećem broju slučajeva ove komplikacije se mogu videti odmah ili u toku prvih 24 časa od rođenja.

Dojenje

Venlafaksin i njegov glavni metabolit O-demetilvenlafaksin se izlučuju u majčino mleko.

U postmarketinškim izveštajima se spominju pojave kao što je plač, iritabilnost i nenormalan san kod odojčadi. Takođe su prijavljeni i simptomi obustave kod odojčadi koji se javljaju usled prekida dojenja. Ne može se isključiti potencijalni rizik po odojče. Stoga treba doneti odluku o prekidu/nastavku dojenja ili prekidu/nastavku terapije, uzimajući u obzir korist dojenja po bebu, kao i korist od terapije za majku.

Plodnost

Smanjena plodnost je zapažena tokom studije u kojoj su mužjaci i ženke pacova bili izloženi O-demetilvenlafaksin. Značaj ovog nalaza za ljude je nepoznat (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ovaj lek, kao i drugi psihoaktivni lekovi, može dovesti do smanjenja moći rasuđivanja i može uticati na razmišljanje i motoriku. Iz tog razloga pacijente treba upozoriti da lek može uticati na njihove sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Veoma česte neželjene reakcije (>1/10) prijavljene u vezi sa upotrebom leka venlafaksin su: mučnina, suva usta, glavobolja i znojenje (uključujući i noćno znojenje).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva su klasifikovana prema klasi sistema organa i prema učestalosti njihovog pojavljivanja.

Učestalost pojave neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremaćaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza*, aplastična anemija*, pancitopenija*, neutropenija*	Trombocitopenija*	
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktička reakcija *		
Endokrini poremećaji				Neadekvatna sekrecija antidiuretskih hormona*	Povećane vrednosti prolaktina*	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjenje apetita		Hiponatremija*		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Stanje konfuzije*, depersonalizacija*, neobičajeni snovi, nervoza, smanjen libido, agitacija*, anorgazmija	Manija, hipomanija, halucinacije, derealizacija, poremećaj orgazma, apatija, bruksizam	Delirijum*		Suicidalne ideje i ponašanje ^a , agresija ^b
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja* ^c , vrtoglavica, sedacija	Akatizija*, tremor, parestezija, disgeuzija	Sinkopa, mioklonus, poremećaj ravnoteže*, poremećaj koordinacije*, diskinezija*	Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*, serotoniniski sindrom*, konvulzije, distonija*	Tardivna diskinezija*	
Poremećaji oka		Poremećaj vida, poremećaj akomodacije oka, uključujući zamućenje vida, midrijaza		Glaukom zatvorenog ugla*		
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus*				Vertigo

Kardiološki poremećaji		Tahikardija, palpitacije*		<i>Torsade de Pointes</i> *, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, produženje QT interval na elektrokardiogramu*		
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija, Naleti vrućine	Ortostatska hipotenzija, hipotenzija*			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja*, zevanje		Intersticijalna bolest pluća*, plućna eozinofilija*		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, suvoća usta, konstipacija	Dijareja*, povraćanje	Gastrointestinalna hemoragija	Pankreatitis*		
Hepatobilijarni poremećaji			Izmenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre*	Hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza* (uključujući i noćno znojenje)*	Osip, pruritus*	Urtikarija*, alopecija*, ekhimoze, angioedem*, reakcije fotosenzitivnosti	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> *, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Hipertonija		Rabdomioliza*		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Otežan početak mokrenja, retencija urina, polakiurija*	Urinarna inkontinencija*			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Menoragija*, metroragija*, erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije				
Opšti poremećaji na mestu primene		Zamor, astenija, jeza*			Mukozna hemoragija*	

Ispitivanja		Povećanje telesne mase, smanjene telesne mase, povećana koncentracija serumskog holesterola			Produženo vreme krvarenja*	
-------------	--	---	--	--	----------------------------	--

*ADR zabeležene postmarkentiški

^a Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabeleženi su tokom terapije venlafaksinom ili neposredno nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

^b Videti odeljak 4.4

^c u objedinjenim kliničkim ispitivanjima, incidenca glavobolje je bila slična sa venlafaksinom i sa placebo

Prekid terapije venlafaksinom (naročito ako je nagli prekid) obično dovodi do pojave simptoma obustave. Vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja i sindrom sličan gripu su najčešće zabeležene reakcije. Uopšteno, ovi događaji su blagi ili umereni, samoograničavajućeg karaktera. Međutim, kod nekih pacijenata ovi događaji mogu biti teški i prolongirani. Iz tog razloga se preporučuje da se lek polako ukida postepenim smanjivanjem doze čim se pokaže da terapija više nije potrebna (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Uopšteno, profil neželjenih reakcija venlafaksina (u placebo kontrolisanim studijama) kod dece i adolescenata (uzrasta od 6 do 17 godina) je bio sličan kao kod odraslih. Kao i kod odraslih, zabeležene su sledeće pojave: smanjenje apetita, gubitak telesne mase, povećanje krvnog pritiska, povećanje serumskog holesterola (videti odeljak 4.4.)

U pedijatrijskim kliničkim studijama kao neželjena reakcija primećena je pojava suicidalnih ideja. Takođe je zabeležena povećana pojava neprijateljskog ponašanja i samopovređivanja (naročito ako je postojala velika depresija).

U pedijatrijskog populaciji posebno je zabeležena pojava sledećih neželjenih reakcija: abdominalni bolovi, agitacija, dispepsija, ekhimoza, epistaksa i mijalgija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Tokom postmarketinškog praćenja, predoziranje lekom venlafaksin je zapaženo uglavnom kod kombinovanja venlafaksina sa alkoholom i/ili sa drugim lekovima. Najčešće prijavljeni događaj usled predoziranja je podrazumevao sledeće pojave: tahikardiju, promenu nivoa svesti (od somnolencije do kome),

midrijazu, konvulzije i povraćanje. Javljale su se i promene u EKG-u (produženje QT intervala, blok grane, produženje QRS kompleksa), ventrikularna tahikardija, bradikardija, hipotenzija, vrtoglavica i smrtni ishod.

Rezultati retrospektivnih studija pokazuju da je rizik od fatalnog ishoda predoziranja venlafaksinom veći u odnosu na predoziranje SSRI antidepresivima, dok je rizik manji u odnosu na predoziranje tricikličnim antidepresivima.

Epidemiološke studije su pokazale da pacijenti lečeni venlafaksinom imaju veće faktore rizika za suicid u odnosu na pacijente koji su na terapiji selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI). Nije poznato do kog stepena se postojanje povećanog rizika od fatalnog ishoda može pripisati toksičnosti prilikom predoziranja lekom, a u kojoj meri se ono može pripisati karakteristikama pacijenata. Venlafaksin tablete treba propisivati pacijentima u najmanjim efikasnim dozama, uz adekvatan nadzor pacijenta u cilju smanjenja rizika od predoziranja.

Terapija

Uopšteno, preporučuju se suportivne i simptomatske mere; moraju se pratiti srčani ritam i vitalni znaci. Ukoliko postoji opasnost od aspiracije, ne preporučuje se izazivanje emeze. Gastrična lavaža je indikovana odmah nakon ingestije ili kod simptomatskih pacijenata. Primena aktivnog uglja takođe može ograničiti stepen resorpcije aktivne supstance. Forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija, transfuzija su metode za koje nije sigurno da daju dobre rezultate. Nije poznat specifičan antidot za venlafaksin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; ostali antidepresivi.

ATC šifra: N06AX16

Smatra se da je mehanizam antidepresivnog dejstva koji venlafaksin ispoljava kod ljudi u vezi sa njegovim potenciranjem neurotransmiterske aktivnosti u centralnom nervnom sistemu.

Prekliničke studije su pokazale da su Venlafaxin i njegov glavni metabolit, O-demetilvenlafaksin (ODV) inhibitori preuzimanja serotonina (5-hidroksitriptamin, 5HT) i noradrenalina.

Osim toga, venlafaxin je slabi inhibitori preuzimanja dopamina.

Venlafaksin i njegov aktivni metabolit smanjuju beta adnergični odgovor i posle akutne, odnosno jednodozne, i nakon hronične primene. Venlafaksin i ODV su veoma slični u pogledu njihovog opšteg dejstva na preuzimanje neurotransmitera i vezivanja za receptore.

In vitro venlafaksin praktično nema afinitet za muskarinske, holinergičke, H1 histaminske ili α 1-adrenergičke receptore mozga pacova. Farmakološka aktivnost preko ovih receptora može biti u vezi sa različitim neželjenim dejstvima koji se javljaju kod drugih antidepresiva, kao što su antiholinergička, sedativna i kardiovaskularna neželjena dejstva. Venlafaksin ne ispoljava inhibitornu aktivnost prema enzimu monoaminoksidazi (MAO).

In vitro studije su pokazale da venlafaksin nema afinitet za opioidne ili benzodiazepinske receptore.

Epizode velike depresije

Efikasnost venlafaksina, oblika sa trenutnim oslobađanjem, za terapiju epizoda velike depresije je dokazana u pet randomizovanih, duplo-slepih, placebo kontrolisanih, kratkotrajnih studija (trajanje 4 do 6 nedelja), u dozama do 375 mg/dan. Efikasnost venlafaksina, oblika sa produženim dejstvom, za terapiju epizoda velike depresije, je dokazana u dve placebo kontrolisane, kratkotrajne studije koje su trajale od 8 do 12 nedelja, u kojima su ispitivane doze od 75 do 225 mg/dan.

U jednoj dugoročnoj studiji, odrasli ambulantni pacijenti koji su dali pozitivan odgovor na terapiju tokom osmonedeljne otvorene studije sa dozama venlafaksina, oblik sa produženim dejstvom, od 75,

150 i 225 mg, su randomizovani za nastavak studije sa istim lekom (venlafaksin sa produženim dejstvom) u istim dozama ili u placebo grupu. Tokom 26 nedelja je praćena pojava relapsa bolesti.

U drugoj, dugoročnoj studiji, ispitivana je efikasnost venlafaksina u prevenciji rekurentnih depresivnih epizoda tokom dvanaestmesečnog perioda. Ispitivanje je dizajnirano kao placebo kontrolisana, duplo slepa klinička studija na odraslim ambulantnim pacijentima sa rekurentnim epizodama velike depresije koji su imali pozitivan odgovor na terapiju venlafaksinom (100 do 200mg/dan, podeljeno u dve doze) pri poslednjoj epizodi velike depresije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Venlafaksin se ekstenzivno metaboliše, primarno do aktivnog metabolita O-demetilvenlafaksina (ODV). Prosečno poluvreme eliminacije venlafaksina iz plazme iznosi 5 ± 2 sata, a metabolita ODV 11 ± 2 sata. Ravnotežne koncentracije venlafaksina i ODV se postižu u roku od tri dana, oralnim unosom višestrukih doza. Venlafaksin i njegov metabolit ODV pokazuju lineranu kinetiku u raspnu doza od 75 mg do 450 mg dnevno.

Resorpcija

Najmanje 92% venlafaksina se resorbuje nakon oralnog unosa pojedinačne doze leka u obliku tablete sa trenutnim oslobađanjem. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 40% - 45%, zbog izraženog presistemskog metabolizma. Nakon unosa leka u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem, maksimalna koncentracija venlafaksina u plazmi se postiže nakon 2 sata, a maksimalna koncentracija metabolita ODV se postiže nakon 3 sata.

Nakon uzimanja venlafaksin kapsule sa produženim oslobađanjem, maksimalne koncentracije leka i glavnog metabolita O-desmetilvenlafaksina (ODV) u plazmi se dostižu za 5,5 odnosno 9 časova. Kada se jednake dnevne doze venlafaksina primene u vidu tableta sa trenutnim oslobađanjem ili kapsula sa produženim oslobađanjem, postiže se isti stepen resorpcije, ali je primećeno da se sa primenom kapsula sa produženim oslobađanjem postiže sporiji stepen resorpcije i manja fluktuacija koncentracije. Uzimanje leka zajedno sa hranom ne utiče na resorpciju venlafaksina ili na nastanak metabolita.

Distribucija

Venlafaksin i metabolit ODV se u terapijskim koncentracijama minimalno vezuju za proteine plazme (27% venlafaksin i 30% ODV). Volumen distribucije venlafaksina u stanju ravnoteže, nakon intravenske primene, iznosi $4,4 \pm 1,6$ L/kg.

Biotransformacija

Venlafaksin podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja ukazuju da se venlafaksin, do svog aktivnog metabolita O-demetilvenlafaksina (ODV), metaboliše putem CYP2D6 izoenzima. *In vitro* i *in vivo* studije su pokazale da se ovaj lek, takođe, ali u manjoj meri, metaboliše do manje aktivnog metabolita N-demetilvenlafaksina, pod dejstvom izoenzima CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* studije su pokazale i da venlafaksin deluje kao slab inhibitor izoenzima CYP2D6, dok ne deluje, odnosno ne inhibira: CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4 izoenzime.

Eliminacija

Venlafaksin i njegovi metaboliti se primarno izlučuju putem bubrega. Oko 87% doze se javlja u urinu u roku od 48 sati, u obliku nepromenjenog leka (5%), nekonjugovanog metabolita ODV (29%), zatim u obliku konjugovanog metabolita ODV (26%) i u obliku ostalih, neaktivnih metabolita (27%). Srednja vrednost klirensa venlafaksina iz plazme, u ravnotežnom stanju, iznosi $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg, a klirensa metabolita ODV $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Posebne populacije

Uzrast i pol

Uzrast i pol pacijenata ne utiču značajno na farmakokinetiku venlafaksina i metabolita ODV.

Brzi i spori CYP2D6 metabolizeri

Koncentracije venlafaksina u plazmi veće su kod osoba sa smanjenom aktivnošću izoenzima CYP2D6, nego kod osoba sa izraženijom – ekstenzivnom aktivnošću izoenzima CYP2D6. Obzirom da je ukupna izloženost leku (PIK) približno ista kod svih pacijenata, bez obzira na aktivnost izoenzima, nije potrebno menjati dozni režim.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Poluvreme eliminacije venlafaksina i metabolita ODV produženo je kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh A*) i kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh B*), u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Klirens venlafaksina i metabolita ODV je takođe smanjen. Zapažen je visok stepen interindividualnih varijacija farmakokinetičkih parametara kod ovih pacijenata. Postoji ograničeni broj podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Kod pacijenata na dijalizi, poluvreme eliminacije venlafaksina je produženo za oko 180%, a vrednost klirensa je smanjena za oko 57% u odnosu na zdrave ispitanike. Poluvreme eliminacije metabolita ODV je produženo za 142%, a klirens je smanjen za 56%. Kod pacijenata sa težim stepenom oštećenja funkcije bubrega i kod pacijenata na dijalizi, neophodno je individualno prilagođavanje doze leka venlafaksin (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije rađene na pacovima i miševima nisu ukazale na postojanje kancerogenog dejstva leka. Venlafaksin nije ispoljio mutageni potencijal u velikom broju testova *in vitro* i *in vivo*.

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima pokazale su smanjenje telesne mase mladunčadi, povećan broj mrtvorodenih i povećanu smrtnost mladunčadi u prvih 5 dana laktacije. Uzrok povećane smrtnosti nije razjašnjen. Ovi efekti su se javljali pri primeni doze od 30mg/kg dnevno, što bi odgovaralo četvorostrukoj dozi od 375 mg primenjenoj kod ljudi (na bazi mg/kg). Doza pri kojoj nije zapažen ovaj efekat bi bila svega 1,3 puta veća od humane doze. Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

U studijama u kojima su mušjaci i ženke pacova bili izloženi glavnom metabolitu O- demetilvenlafaksinu, zapaženo je smanjenje fertiliteta (pri čemu je koncentracija metabolita kojoj su pacovi bili izloženi bila oko jedan do dva puta veća u odnosu na koncentraciju metabolita kod ljudi, pri dozi leka od 375 mg/dan). Značaj ovog nalaza za primenu leka kod ljudi nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna
Skrob, kukuruzni
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Natrijum-skrobglikolat

Talk
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek treba čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Gotov proizvod se pakuje u unutrašnje pakovanje koje je PVC/Alu blister sa 14 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 14 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Makenzijeva 24
Beograd - Vračar

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Velafax[®] 37,5 mg: 515-01-03247-17-001
Velafax[®] 75 mg: 515-01-03248-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.07.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.04.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2018.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00036-2020-8-003 od 05.02.2020.