

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

VELAFAX® / ВЕЛАФАКС таблета 37,5 mg
VELAFAX® / ВЕЛАФАКС таблета 75 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Велафакс 37,5 mg таблета содржи 37,5 mg венлафаксин во форма на венлафаксин хидрохлорид.
Една Велафакс 75 mg таблета содржи 75 mg венлафаксин во форма на венлафаксин хидрохлорид.

За комплетната листа на ексципиенси погледнете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

❖ Таблета.

Велафакс таблета 37,5 mg е жолта до светложолта, овална таблета, со разделна линија на двете страни.
Велафакс таблета 75 mg е жолта до светложолта, округла таблета со втисната ознака „PLIVA“ на едната страна и со разделна линија на другата страна.
Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Велафакс таблетите се индицирани за лечење на големи депресивни нарушувања и за превенција на повторливи депресивни нарушувања кај возрасни.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Препорачаната почетна доза е 75 mg дневно, поделена на две дози (37,5 mg двапати дневно). Ако пациентите не покажат одговор на почетната доза од 75 mg дневно, дозата може да се зголеми до максимална дневна доза од 375 mg. Зголемувањето на дозите мора да се прави на растојание од 2 недели или повеќе.

Ако е клинички индицирано поради тежината на симптомите, зголемувањето на дозата може да се направи во пократки интервали, но не почесто од секој 4-ти ден.



Заради ризикот од појава на несакани ефекти поврзани со промената на дозата, зголемувањето на дозата може да се направи само по клиничка процена (види дел 4.4.). Треба да се примени најниската ефективна доза на одржување.

Пациентите треба да се лечат соодветно долго, најчесто неколку месеци или подолго. Потребна е редовна проценка на лечењето, за секој пациент посебно. Долготрајното лечење, исто така, може да биде соодветно за превенција на повторливи депресивни нарушувања. Најчесто, препорачаната доза за превенција на повторливи депресивни нарушувања е иста со дозата за лечење на моментални епизоди.

Антидепресивните лекови треба да се применуваат во такот на најмалку 6 месеци од појавата на ремисија.

Пациенти со зголемен ризик за самоубиство

Потребно е внимателно следење на пациентите со зголемен ризик за самоубиство, за да се открие појава или влошување на самоубиствените намери (види дел 4.4. и 4.9). За да се намали ризикот од предозирање, на ваквите пациенти треба да им се даде ограничен број на таблети. Најголемата количина на лек за време на почеток на терапија, титрирање на дозата, односно сè додека не се постигне клиничко подобрување е количината на лек која е потребна за двонеделно лечење.

Намалена бубрежна функција

Кај пациенти со нарушувања на бубрезите, кај кои гломеруларната филтрација е 30-70 ml/min, не е потребно прилагодување на дозата, но е потребна претпазливост.

Кај пациенти кои се на хемодијализа, односно кај пациенти со тешки оштетувања на бубрезите ($GF < 30 \text{ ml/min}$), потребно е намалување на дозата на лекот за 50%. Меѓутоа, може да биде потребно индивидуално прилагодување на дозата заради интериндивидуална варијабилност во клиренсот.

Намалена хепатална функција

Кај пациенти со благи до умерени нарушувања на функцијата на црниот дроб, општо е потребно да се разгледа можноста за намалување на дозата за 50%. Меѓутоа, може да биде потребно индивидуално прилагодување на дозата поради разлики во клиренсот.

Не се достапни податоци за употреба на венлафаксин кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб. Затоа, потребна е претпазливост при употребата на овој лек, а треба да се размисли и за намлување на дозата за повеќе од 50%. Исто така, треба да се процени односот корист/ризик при лекувањето на овие пациенти.

Деца и адолесценти (помлади од 18 години)

Не се препорачува употреба на венлафаксин кај деца и адолесценти. Контролираните клинички испитувања спроведени кај деца и адолесценти на возраст под 18 години со големи депресивни нарушувања, не докажале

ефективност на венлафаксин, ниту ја подржале неговата примена во лекувањето на пациенти со таа возраст (погледнете дел 4.4 и 4.8). Ефикасноста и безбедноста на венлафаксин во други индикации не е утврдена кај деца и адолесценти помлади од 18 години.

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата на венлафаксин кај постари пациенти, само заради возраста. Од друга страна, сепак е потребна претпазливост при лекувањето на постарите пациенти, поради можното оштетување на бубрезите, односно промена во чувствителноста и афинитетот на невротрансмитерите што може да се појави во постара возраст.

Секогаш треба да се користи најниската ефективна доза и пациентот треба внимателно да се следи при зголемување на дозата.

Апстиненцијални симптоми при прекин на терапијата со венлафаксин

Треба да се избегнува нагло прекинувањето на лекувањето со венлафаксин. При прекин на терапијата со венлафаксин се препорачува постепено намалување на дозата во текот од најмалку 1-2 недели, со цел да се намали можноста од појава на несакани дејства (погледнете делови 4.4 и 4.8). Ако при намалување на дозата или по прекин на терапијата, се појават неподносливи симптоми за пациентот, треба да се разгледа можноста за враќање на претходно пропишаната доза. Намалувањето на дозата може да се направи, но во подолги временски растојанија.

Метод на администрација

За перорална употреба.

Венлафакс таблетите се препорачува да се земаат со храна, секој ден во приближно исто време. Таблетите треба да се проголтаат цели, со течност.

Пациентите лекувани со Венлафакс таблети може да преминат на лекување со капсули со продолжено ослободување, користејќи ја најблиската еквивалентна дневна доза. На пример ако пациентот до сега користел таблети 37,5 mg двапати дневно, може да премине на лекување со венлафаксин капсули со продолжено ослободување од 75 mg еднаш дневно. Може да биде потребно индивидуално прилагодување на дозата.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на венлафаксин или на било која компонента на лекот, наведена во дел 6.1.
- Истовремена употреба на венлафаксин со иреверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори) може да предизвика серотонински синдром со следниве симптоми: агитација, тремор и хипертермија. Употребата на венлафаксин може да се започне најрано 14 дена по прекилот на лекувањето со иреверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори). Употребата на венлафаксин треба да се прекине најмалку 7 дена пред почеток на лекувањето со иреверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори) (погледнете ги деловите 4.4 и 4.5).



4.4 ПРЕДУПРЕДУВАЊА И МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Предозирање

Пациентите треба да се советуваат да не користат алкохол, имајќи ги предвид неговите ефекти врз ЦНС и потенцијалот за клиничко влошување на психијатриските состојби, како и потенцијалот за несакани интеракции со венлафаксин, вклучително и депресивни ефекти на ЦНС (погледнете дел 4.5). Пријавено е предозирање со венлафаксин претежно во комбинација со алкохол и други медицински производи, вклучително и случаи со фатален исход (поглавје 4.9).

Венлафаксин треба да се пропишува во најмала количина во согласност со доброто управување со пациентот, со цел да се намали ризикот од предозирање (погледнете дел 4.9).

Самоубиство/самоубиствени мисли или клиничко влошување

Депресијата се поврзува со зголемен ризик од суицидални мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицид). Овој ризик постои сè додека не дојде до значајна ремисија.

Со оглед на тоа дека, не мора да дојде до подобрување во тек на првите неколку недели на лекувањето, пациентите треба внимателно да се набљудуваат, сè до подобрување. Клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да се зголеми за време на раните фази од подобрувањето.

Другите психијатриски нарушувања кои се лекуваат со венлафаксин, исто така, може да бидат поврзани со зголемен ризик од настани врзани со суицид. Освен тоа, овие нарушувања може да постојат истовремено со големи депресивни нарушувања (коморбидитет). Истите мерки на претпазливост кои се применуваат при лекувањето на пациенти со големи депресивни нарушувања, мора да се применат и при лекување на пациенти со други психијатриски нарушувања.

Пациентите со историја на суицидални настани или оние кои покажуваат суицидални мисли во значителен степен пред почетокот на третманот, имаат поголем ризик за појава на суицидални мисли или обиди за суицид и треба внимателно да се следат за време на третманот. Мета анализа на плацебо контролирани клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни пациенти помлади од 25 години со психијатриски пореметувања, покажале зголемен ризик за суицидално однесување кај групите кои употребувале антидепресиви споредено со групата која употребувала плацебо.

Потребно е внимателно следење на пациентите во тек на лекувањето, посебно на оние со висок ризик и тоа посебно во раниот стадиум на лекување и при последователните промени во дозирањето. Пациентите (и оние кои се грижат за пациентите) треба да се предупредат за потребата од следење на било какво клиничко влошување, појава на суицидални мисли и однесување и невообичаени промени во однесувањето. Во случај овие симптоми да бидат присутни, веднаш треба да се побара медицински совет.

Педијатриска популација

Венлафаксин не смее да се користи за лекување на деца и адолесценти помлади од 18 години. Во клиничките испитувања на употреба на



антидепресиви кај деца и адолесценти воочена е зголемена зачестеност на суицидално однесување (обиди за суицид и суицидални мисли) и непријателство (агресија, спротивставување и лутина) во однос на групата која употребувала плацебо. Ако според клиничката проценка сепак се одлучи да се употребува венлафаксин, пациентите треба внимателно да се набљудуваат за да се установи појавата на евентуални суицидални симптоми. Нема доволно податоци за безбедноста на венлафаксин при долготрајна употреба кај деца и адолесценти во поглед на раст, созревање, односно развој на когнитивни функции и однесување.

Серотонински синдром

Како и при употребата на други серотонергички лекови, така и при примена на венлафаксин, може да се јави серотонински синдром, потенцијално смртоносна состојба, посебно кога се користи истовремено со други агенси кои можат да влијаат на серотонергичниот невротрансмитерски систем (вклучувајќи триптани, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs), инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин (SNRIs), амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион, фентанил и негови аналози, трамадол, бупренорфин, декстрометорфан, папентадин, петидин, метадон и пентазокин), со лекови кои го менуваат метаболизмот на серотонин (како инхибитори на MAO пр. метиленско сино), со серотонински прекурсори (пр. триптофански суплементи) или со антипсихотици или други антагонисти на допамин (погледнете дел 4.3 и 4.5). Симптомите на серотонински синдром може да вклучуваат промени во менталната состојба (агитација, халуцинации, кома), нестабилност на автономниот вегетативен систем (тахикардија, нестабилен крвен притисок, хипертермија), невромускуларни отстапувања (хиперрефлексија, некординација) и/или гастроинтестинални симптоми (мачнина, повраќање, дијареа). Тешкиот облик на серотонински синдром е сличен со невролептичниот малигнен синдром кој вклучува хипертермија, грчеви во мускулите, нестабилност на автономниот вегетативен синдром со можна брза промена на виталните знаци и менталната состојба.

Потребно е внимателно следење на пациентите во случаи кога истовремено се употребува венлафаксин со лекови кои влијаат на серотонергичкиот и/или допаминергичкиот систем на невротрансмисија, особено при воведувањето на терапијата и зголемувањето на дозата.

Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин со прекурсори на серотонин (како додатоци на триптофан).

Глауком со затворен агол

Забележана е појава на мидријаза при употреба на венлафаксин. Затоа, пациенти со покачен интра-окуларен притисок или со ризик од глауком со низок агол треба внимателно да се следат.

Крвен притисок

При употреба на венлафаксин забележано е дозно-зависно покачување на крвниот притисок. Во постмаркетинското следење забележани се случаи на сериозно покачување на крвниот притисок кои барале итно лекување. Затоа, се препорачува контрола на притисокот кај пациенти кои употребувале венлафаксин. Веќе постоечката хипертензија треба да се контролира пред



почетокот на лекувањето со венлафаксин. Крвниот притисок треба повремено да се проверува, а особено по започнувањето на лекувањето со венлафаксин како и при секое покачување на дозата. Потребна е претпазливост кај пациенти кај кои постоечката состојба може да се загрози со пораст на крвниот притисок, како на пример кај пациенти со пореметувања на функцијата на срцето.

Срцева фреквенција

Зголемување на срцевата фреквенција може да се појави, посебно при земање на поголеми дози. Потребна е претпазливост кај пациенти кај кои постојаната состојба може да се загрози со пораст на срцевата фреквенција.

Болести на срце и опасност од аритмии

Примената на венлафаксин не е испитувана кај пациенти со скорешен инфаркт на миокардот и нестабилни болести на срцето. Затоа, кај ваквите пациенти, венлафаксин мора да се применува со внимание. По ставањето на лекот во промет, забележани се случаи на пролонгирање на QT интервалот, Torsade de Pointes (TdP), вентрикуларна тахикардија и фатални срцеви аритмии, особено при предозирање со венлафаксин или кај пациенти со други ризик фактори за пролонгирање на QT интервалот/TdP. Затоа, пред лекувањето со венлафаксин, треба да се направи анализа на односот корист/ризик од земањето на лекот кај пациенти со зголемен ризик од сериозни срцеви аритмии или пролонгирање на QT интервалот (види дел 5.1).

Конвулзија

При примена на венлафаксин може да дојде до појава на конвулзии. Како и кај останатите антидепресиви, и кај венлафаксин има потреба од претпазливо воведување кај пациенти со историја на конвулзии т.е. потребно е внимателно набљудување на ваквите пациенти. Терапијата треба да се прекине при појава на конвулзии.

Хипонатриемија

Во тек на терапијата со венлафаксин може да се јави хипонатриемија и/или синдром на прекумерна секреција на антидиуретскиот хормон (SIADH). Овие состојби обично се јавуваат кај хиповолемични или дехидрирани пациенти. Затоа, потребна е претпазливост кај пациенти со зголемен ризик од хипонатриемија, како што се постари пациенти, пациенти на терапија со диуретици т.е. хиповолемични пациенти.

Крварење

Лекувањето со лекови кои инхибираат повторно преземање на серотонин може да доведе до намалена функција на тромбоцитите. Забележани се настани поврзани со крварење при употребата на SSRI и SNRI, кои се манифестирале како ехимози, хематоми, епистакса и нитехемии се до гастроинтестинални и смртоносни хеморагии. Кај пациенти кои се лекуваат со венлафаксин, е зголемен ризикот од крварење (хеморагија). Како и кај другите инхибитори на повторно превземање на серотонин, потребно е претпазливо користење на венлафаксин кај пациенти кои се склони на



крварење, вклучувајќи ги и пациентите кои употребуваат антикоагуланси и лекови кои влијаат на функцијата на тромбоцитите.

SSRI / SNRI може да го зголемат ризикот од постпартална хеморагија (видете делови 4.6. и 4. 8.)

Серумски холестерол

Во плацебо-контролирани испитувања биле забележани клинички значајни покачувања на серумскиот холестерол кај 5,3% од пациентите третирани со венлафаксин и 0,0% кај пациентите кои употребувале плацебо во период од најмалку 3 месеци. Треба да се земе предвид мерење на нивоата на серумскиот холестерол за време на долготрајна терапија.

Истовремена употреба на лекови за слабеење

Безбедноста и ефикасноста на терапијата со венлафаксин во комбинација со средства за намалување на тежина, вклучувајќи фентермин, не се утврдени. Истовремена употреба на венлафаксин и средства за слабеење не се препорачува. Венлафаксин не е индициран за слабеење сам или во комбинација со други лекови.

Манија/хипоманија

Кај пациенти кои употребувале антидепресиви, вклучително венлафаксин, ретко е забележана појава на манија/хипоманија. Како и кај останатите антидепресиви, венлафаксин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со фамилијарна историја на биполарни нарушувања.

Агресија

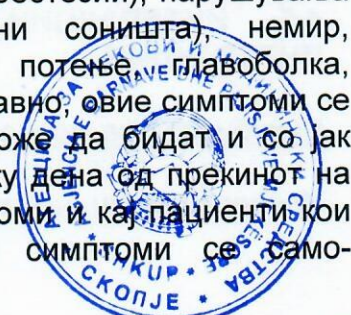
Појавата на агресија забележана е кај мал број на пациенти кои се лекувале со антидепресиви, вклучително и венлафаксин. Оваа појава е посебно забележана за време на започнувањето на терапијата, промена на дозирањето и прекин на терапијата.

Како и останатите антидепресиви, и венлафаксин треба внимателно да се користи кај пациенти кои во минатото имале појава на агресија.

Симптоми при прекинување на терапијата

Симптомите на повлекување при прекин на третманот се вообичаени, посебно ако прекилот е ненадеен (погледнете 4.8, Несакани Дејства). Во клиничките испитувања, забележаните несаканите реакции при престан на третманот се појавиле кај приближно 31% од пациентите лекувани со венлафаксин и приближно 17% кај пациентите лекувани со плацебо.

Ризикот од појава на симптоми на повлекување може да зависи од различни фактори вклучувајќи го траењето на терапијата, дозата и брзината на намалување на дозата. Најчесто пријавени симптоми на повлекување се: вртоглавица, сензорни пореметувања (вклучувајќи парестезии), нарушувања на сонот (вклучувајќи несоница и невообичаени сонети), немир, анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, потење, главоболка, дијареа, палпитации и емоционална нестабилност. Главното овие симптоми се благи до умерени, сепак, кај некои пациенти тие може да бидат и со јак интензитет. Тие обично се јавуваат во првите неколку дена од прекилот на терапијата, но многу ретко пријавени се вакви симптоми и кај пациенти кои од невнимание пропуштиле доза. Главно, овие симптоми се само-



ограничувачки и обично се повлекуваат за 2 недели, иако кај некои поединци тие може да траат и подолго (2-3 месеци или повеќе). Затоа, се советува постепено намалување на венлафаксин при прекин на третманот во период од неколку недели или месеци, според потребите на пациентот (погледнете 4.2).

Психомоторна вознемиреност/акатизија

Употребата на венлафаксин била поврзана со развој на психомоторна вознемиреност (акатизија), која се карактеризира со субјективно непријатна или исцрпувачка вознемиреност и потреба за движење често придружена со неспособност за мирно стоење и седење. Ова најчесто се случува во првите неколку недели од лекувањето. Кај пациенти кои ќе развијат такви симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Сува уста

Појавата на сува уста е опишана кај 10% од пациентите кои земале венлафаксин. Оваа појава може да го зголеми ризикот од настанување на кариес, поради што потребно е посебно да се внимава на хигиената на забите и усната шуплина.

Дијабетес

Лекувањето со инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs) или венлафаксин кај пациенти кои боледуваат од дијабетес може да ја наруши контролата на гликемијата. Контролата на гликемијата треба внимателно да се набљудува, а дозата на инсулин и/или орални хипогликемични лекови може ќе биде потребно да се прилагоди.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно серотонинско преземање (SSRIs)/ инхибитори на повторно преземање на серотонин и норадреналин (SNRIs) може да предизвика појава на симптоми на сексуална дисфункција (види дел 4.8). Пријавени се случаи на долготрајна сексуална дисфункција каде симптомите постоеле и по прекин на терапијата со SSRI/SNRI.

Интеракции на лекот со лабораториски тестови

Забележани се лажно позитивни резултати на имуно-тестовите за фенциклидин (PCP) и амфетамин во примероците од урина кај пациенти кои користат венфлаксин. Тоа е поради недостатокот на специфичност на тестовите. Лажно позитивни резултати од тестовите може да се очекуваат и неколку дена по прекилот на терапијата со венфлаксин. Потврдните тестови, како гасна хроматографија/масена спектрометрија, може да го разликуваат венфлаксинот од фенциклидин (PCP) и амфетамин.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Инхибитори на моноаминооксидаза (MAO)

Иререверзибилни (неселективни) инхибитори на моноаминооксидаза MAOI



Венлафаксин не смее да се применува во комбинација со иререверзибилни неселективни MAOI. Употребата на венлафаксин може да започне најрано 14 дена по прекилот на лекувањето со иререверзибилни неселективни MAOI. Примената на венлафаксин треба да се прекине најмалку 7 дена пред почетокот на лекувањето со иререверзибилни неселективни MAOI (погледнете дел 4.3 и 4.4).

Реверзибилни селективни инхибитори на MAO (моклобемид)

Поради ризикот од серотонински синдром, не се препорачува употреба на комбинација на венлафаксин со реверзибилни и селективни инхибитори на MAOI, како моклобемид. По лекувањето со реверзибилни инхибитори на MAO, може да се направи и пократок интервал од 14 дена пред воведувањето на терапијата со венлафаксин. Се препорачува да се прекине терапијата со венлафаксин најмалку 7 дена пред почетокот на терапијата со реверзибилни инхибитори на MAO (погледнете дел 4.4).

Реверзибилни неселективни инхибитори на MAOI (линезолид)

Антибиотикот линезолид е слабо реверзибилен и неселективен инхибитор на MAOI и не смее да се дава на пациенти кои се лекуваат со венлафаксин (погледнете дел 4.4).

Тешки несакани дејства се забележани кај пациенти кои тукушто ја прекинале терапијата со венлафаксин пред воведувањето на инхибитори на MAO. Тие несакани дејства вклучуваат: тремор, миоклонус, дијафореза, мачнина, повраќање, црвенило на лицето, вртоглавица и хипетермија, со симптоми налик на невротичен малигнен синдром односно конвулзии и смрт.

Серотонински синдром

Како и при употребата на други серотонергички лекови, серотонинскиот синдром, потенцијално смртоносна состојба, може да се појави и при примена на венлафаксин, посебно при негова истовремена употреба со други агенси кои можат да влијаат на серотонергичниот невротрансмитерен систем (вклучувајќи триптани, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs), инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин (SNRIs), амфетамини, литиум, сибутрамин, кантарион, фентанил и неговите аналози, трамадол, декстрометорфан, папентадин, петидин, метадон и пентазокин), со лекови кои го менуваат метаболизмот на серотонин (како инхибитори MAO пр. метиленско сино), со прекурсори на серотонин (како додатоци на триптофан) или со антипсихотици или други антагонисти на допамин (погледнете дел. 4.3 и 4.5). Ако постои клиничка оправданост за истовремена терапија на венлафаксин со одредени селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин или инхибитори на повторно превземање на серотонин-норадреналин, односно агонисти на рецепторите на серотонин, се советува внимателно следење на пациентите, посебно при воведувањето на терапијата и зголемувањето на дозата. Не се препорачува истовремена употреба на венлафаксин и прекурсори на серотонин, како и додатоци на триптофан (погледнете дел 4.4).

Супстанции кои делуваат на централниот нервен систем

Ризикот од примена на венлафаксин во комбинација со други супстанции кои делуваат на централниот нервен систем не е систематски проценета. Затоа,

се препорачува претпазливост при употреба на венлафаксин во комбинација со други супстанции кои делуваат на централниот нервен систем.

Етанол

Пациентите треба да се советуваат да не користат алкохол, имајќи ги предвид неговите ефекти врз ЦНС - и потенцијалот за клиничко влошување на психијатриските состојби и потенцијалот за несакани интеракции со венлафаксин, вклучително и депресивни ефекти на ЦНС.

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Ризикот за продолжување на QTc и/или вентрикуларни аритмии (на пример, Tdp) е зголемен со истовремена употреба на други медицински производи кои го продолжуваат QTc интервалот. Коадминистрација на овие медицински производи треба да се избегне (види дел 4.4).

Релевантни класи:

- класа Ia и III антиаритмици (хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- некои антипсихотици (тиоридазин)
- некои макролиди (еритромицин)
- некои антихистаминици
- некои хинолонски антибиотици (моксифлоксацин)

Листата не е целосна и други познати производи кои значајно го зголемуваат QT интервалот треба да се избегнуваат.

Дејство на венлафаксин врз другите лекови метаболизирани од CYP P450 изоензими

In vivo студиите индицираат дека венлафаксинот е релативно слаб инхибитор на CYP2D6. Венлафаксин не ги инхибира CYP3A4 (алпразолам и карбамазепин), CYP1A2 (кафеин) и CYP2C9 (толбутамид) ниту CYP2C19 (дијазепам).

Ефект на други лекови врз венлафаксин

Кетоконазол (инхибитор на CYP3A4)

Фармакокинетското испитување со кетоконазол, кај пациенти со екстензивен метаболизам на CYP2D6 и слаб метаболизам на CYP2D6, резултирало со поголеми површини под кривата (AUC) на венлафаксин (70% кај испитаниците со слаб и 21% кај испитаници со екстензивен метаболизам) и О-десметилвенлафаксин (33% кај испитаници со слаб и 23% кај испитаници со екстензивен метаболизам) по примена на кетоконазол. Истовремена употреба на инхибитори на CYP3A4 (пр. атазанавир, итраконазол, вориконазол, поаконазол, кетоконазол, индинавир, итраконазол, вориконазол, поаконазол, кетоконазол, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин) и венлафаксин може да ги зголеми нивоата на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Затоа, се советува претпазливост кај пациенти кои истовремено земаат некој инхибитор на CYP3A4 и венлафаксин.

Дејство на венлафаксин врз други лекови

Литиум

Истовремена употреба на венлафаксин и литиум може да доведе до појава на серотонински синдром (погледнете дел "Серотонински синдром").

Дијазепам

Венлафаксин нема дејство врз фармакокинетскиот и фармакодинамскиот профил на дијазепам, односно на неговиот активен метаболит десметилдиазепам. Фармакокинетските профили на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин не биле значително променети со администрацијата на дијазепам. Не е познато дали постои фармакокинетска и/или фармакодинамска интеракција со други бензодиазепини.

Имипрамин

Венлафаксин не влијаел на фармакокинетиката на имипрамин и 2-ОН-имипрамин. При примена на дневна доза од 75mg до 150mg венлафаксин, воочено е зголемување на AUC на 2-ОН-имипрамин за 2,5 до 4,5 пати. Имипрамин не влијаел на фармакокинетиката на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин. Не е познато клиничкото значење на овие интеракции. При истовремена употреба на венлафаксин и имипрамин потребна е претпазливост.

Халоперидол

Во едно фармакокинетско истражување на истовремена употреба на венлафаксин со халоперидол, воочено е 42% опаѓање на вкупниот клиренс, 70% покачување на AUC и 88% покачување на C_{max} на халоперидол, додека полуживотот на елиминација останал непроменет. Ова е потребно да се земе предвид кај пациентите кои се истовремено на терапија со венлафаксин и халоперидол. Не е познато клиничкото значење на оваа интеракција.

Рисперидон

Венлафаксин ја зголемил површината под AUC на рисперидон за околу 50%, но значајно не го променил фармакокинетскиот профил на вкупната активна супстанција (рисперидон и 9-хидроксирисперидон). Клиничкото значење на оваа интеракција не е познато.

Метопролол

Во испитувањето на фармакокинетските интеракции на истовремена употреба на венлафаксин и метопролол кај здрави доброволци, дошло до зголемување на концентрацијата на метопролол во плазмата за околу 30-40%, без промена на концентрацијата во плазмата на неговиот активен метаболит, α -хидроксиметопролол. Не е познато клиничкото значење на овој наод кај хипертензивни пациенти. Метопролол не го променил фармакокинетскиот профил на венлафаксин или на неговиот активен метаболит О-десметилвенлафаксин. При истовремена употреба на венлафаксин и метопролол потребна е претпазливост.

Индинавир

Една фармакокинетска студија со индинавир покажала 28% намалување на AUC и 36% намалување на C_{max} на индинавир. Индинавир не влијаел врз



фармакокинетиката на венлафаксин и О-десметил венлафаксин. Клиничкото значење на наведената интеракција не е познато.

Орални контрацептиви

Во постмаркетиншкото искуство, несакана бременост била пријавена кај пациенти кои користеле орални контрацептиви за време на венлафаксин. Нема доказ дека овие бремености биле резултат на интеракција на лекот со венлафаксин. Ниту една студија на интеракција со хормонални контрацептиви не била спроведена.

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема соодветни податоци од употребата на венлафаксин кај бремени жени. Испитувања вршени на животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за човекот е непознат. Венлафаксин не треба да се користи за време на бременост освен ако очекуваната корист за мајката е поголема од потенцијалниот ризик за детето.

Како и при примена на други инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs/SNRIs), кај новороденчиња може да се појават симптоми на повлекување, ако венлафаксин се употребува до породувањето. Кај одреден број на новороденчиња изложени на венлафаксин на крајот на третото тримесечје на бременоста, се јавиле компликации кои барале назогастрично хранење, респираторна поддршка и продолжена хоспитализација. Таквите компликации може да се јават веднаш по породувањето.

Епидемиолошките податоци покажуваат дека примената на селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs) во бременоста, а особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна белодробна хипертензија кај новороденчето. Иако не се спроведени испитувања за поврзаноста на перзистентната белодробна хипертензија кај новороденчето и терапијата со инхибитори на повторно преземање на серотонин-норадреналин, тој потенцијален ризик не може да се исклучи ако се земе предвид механизмот на делување на венлафаксин (инхибиција на повторно преземање на серотонин).

Следниве симптоми се забележани кај новороденчињата чии мајки земале селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин/инхибитори на повторно преземање на серотонин-норадреналин во доцната бременост: раздразливост, тремор, хипотонија, постојано плачење и тешкотии при цицањето и спиењето. Овие симптоми може да се предизвикани од серотонергичкото делување или се симптоми на изложеноста на лекот. Во поголемиот број на случаи, симптомите се забележани веднаш или 24 часа по породувањето.

Опсервациските податоци укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2 пати) на постпартална хеморагија по изложеност на SSRI / SNRI во рок од еден месец пред раѓањето (видете делови 4.4. и 4.8.)

Доење

Венлафаксин и неговиот активен метаболит О-десметилвенлафаксин се излучуваат во мајчиното млеко. По ставање на лекот во промет, забележани

се следниве симптоми кај одреден број на доенчиња: плачење, раздразливост и пореметување на распоредот на спиење. Симптоми конзистентни со симптомите на повлекување по престанокот на употребата на венлафаксин, се забележани и по прекинот на доењето. Бидејќи не може да се исклучи ризикот за доенчето, треба да се донесе одлука за продолжување/престанување на доењето или продолжување/престанување на употребата на венлафаксин, притоа земајќи ја предвид користа од доењето за детето и користа од венлафаксин при примената кај жената.

Плодност

Во испитувањата во кои и мажјаци и женки стаорци биле изложени на О-десметилвенфлаксин, воочена е намалена плодност. Важноста на наодите за луѓето е непозната (видете дел 5.3).

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Сите лекови од групата на антипсихотици може да влијаат на судот, мислењето и моториката. Пациентите кои употребуваат венлафаксин треба да се предупредат пред да возат и да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто забележани несакани дејства во клиничките испитувања ($>1/10$) биле: мачнина, сува уста, главоболка и потење (вклучувајќи и ноќно потење). Несакните дејства наведени се прикажани подолу според органскиот систем и зачестеноста:

Зачестеноста се дефинира на следниов начин: многу чести $\geq 1/10$; чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); не е познато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Не е познато
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Агранулоцитоза*, апластична анемија*, неутропенија* и панцитопенија*	Тромбоцитопенија*	
Нарушувања на имуниот систем				Анафилактична реакција*		
Ендокрини нарушувања				Синдром несоодветно лачење на антидиуретски хормон*	Зголемено ниво на пролактин во крвта*	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит		Хипонатремија*		
Нарушувања на нервен систем	Главоболка*, вртоглавица, седација	Акатизија*, тремор, Парестезија, дисгезија	Синкопа, Миоклонус, Нарушена рамнотежа*, Абнормална	Конвулзија, дистонија, серотонин синдром*, невролептичен малигнантен синдром (NMS)*	Тардивна дискинезија*	

			координација*, Дискинезија*			
Психијатриски нарушувања	Инсомнија	Нарушувања на снитата, конфузија*, нервоза, агитација*, аноргазмија, деперсонализација*, намалување на либидото	Халуцинации, манија, Хипоманија, дереализација, абнормален оргазам, бруксизам*, апатија	Делириум		Размислувања за самоубиство и суицидално однесување ^a , агресија ^b
Нарушувања на очите		Пореметување на акомодацијата, мидријаза, нарушување на видот вклучувајќи и заматен вид		Глауком отворен агол*	со	
Нарушувања на увото и лабиринт		Тинитис*				Вртоглавица
Срцеви нарушувања		Палпитација*, тахикардија		Torsade de pointes*, вентрикуларна тахикардија*, вентрикуларна фибрилација, ЕКГ продолжен QT интервал*		
Нарушувања на крвните садови		Хипертензија, налив на топлина	Ортостатска хипотензија, хипотензија*			
Нарушувања на респираторниот систем, градите		Зевање, диспнеа*		Интерстицијални белодробни заболувања*, пулмонарна еозиофилија*		
Нарушувања на дигестивниот систем	Мачнина, сува уста, констипација	Пролив*, повраќање	Крварење од дигестивниот систем	Панкреатитис*		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Потење (вклучувајќи и ноќно потење)*	Осип, пруритус*	Уртикарија*, алопеција*, ехимоза, ангиоедем*, фотосензитивна реакција	Erythema multiforme*, токсична епидермална некролиза*, Stevens-Johnson синдром		
Хепатобилијарни нарушувања			Абнормални тестови за функција на црниот дроб*	Хепатит*		
Нарушувања на		Хипертонија		Рабдомиолиза*		

мускулно-скелетниот систем						
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките		менорагија*, меторагија*, еректилна дисфункција, нарушена ејакулација				Постпартална хеморагија ^{dt}
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Несигурност за уринирање, уринарна ретенција, полакиурија	уринарна инкотиненција*			
Општи реакции на местото на примена		Астенија, умор, треска*			Мукозално крварење*	
Испитувања		Зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина, зголемен холестерол			Продолжено време на крварење*	

*забележани по пуштање на лекот во промет

^a случаи на размислување за самоубиство или суицидално однесување се забележани во текот на лекувањето со венлафаксин или набрзо по прекилот на лекувањето (погледнете дел 4.4.)

^b погледнете дел 4.4.

^c во клинички испитувања инциденцата за главоболка кај пациенти кои употребувале венлафаксин и пациенти кои употребуваат плацебо е еднаква ^{dt}

Овој настан е пријавен за терапевтската класа на SSRIs/SNRIs (види делови 4.4, 4.6).

Симптоми на повлекување забележани при прекин на третман со венлафаксин

Прекилот на венлафаксин (особено кога е ненадеен) често доведува до појава на симптоми на повлекување. Вртоглавица, сензорни пореметувања (вклучувајќи парестезија), пореметувања на спиењето (вклучувајќи инсомнија и анормални соништа), агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, вртоглавица, главоболка и синдром сличен на грип се најчесто забележани реакции на повлекување. Вообичаено овие реакции биле благи до умерени и самоограничувачки, меѓутоа кај некои пациенти може да бидат тешки и/или да траат подолго. Затоа, ако терапијата со венлафаксин веќе не е потребна, се препорачува постепено прекинување на терапијата и намалување на дозата на венлафаксин (погледнете дел 4.2 и 4.4).

Педијатриски пациенти

Општо, профилот на несакани дејства на венлафаксин (во плацебо-контролираните клинички испитувања) кај адолесценти и деца (на возраст од 6 до 17 години) бил сличен на оној кај возрасни пациенти. Како и кај возрасни пациенти, забележан е намален апетит, губиток на телесна тежина, зголемен крвен притисок и зголемени вредности на холестерол во серум (погледнете дел 4.4).

Во педијатриски клинички испитувања забележани биле суицидални размислувања, а и зголемена зачестеност на непријателско однесување и самоповредување, особено во случаи на големи депресивни нарушувања. Кај педијатриски пациенти особено биле забележани следниве несакани дејства: болка во стомак, вознемиреност, диспепсија, екхимоза, епистакса и миалгија.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со ова се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

После пуштањето на лекот во промет, било забележано предозирање со венлафаксин кое најчесто се однесувало на истовремена примена со алкохол и/или други лекови, вклучително и случаи со фатален исход. Најчесто забележани појави при предозирање се: тахикардија, промена на нивото на свест (од сомноленција до состојба на кома), мидријаза, конвулзии и повраќање. Останатите пријавени појави се однесувале на промени во ЕКГ (продолжен QT интервал, блок на гранка, продолжен QRS интервал(види дел 5.1)), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, хипотензија, вртоглавица, и смртни случаи. Тешки симптоми на труење може да се појават кај возрасни по внесување на приближно 3 грама венлафаксин.

Според резултатите од објавени ретроспективни студии, зачестеноста на смртни случаи поради предозирање со венлафаксин е поголема при предозирањето со венлафаксин, отколку кај предозирањето со антидепресиви од групата на селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI), но е помала, отколку кај трицикличните антидепресиви. Спроведените епидемиолошки испитувања покажале дека кај пациентите лекувани со венлафаксин ризикот од суицид е поголем, отколку кај пациентите на SSRI антидепресиви. Степенот до кој наодот за зголемен ризик од фатални исходи може да се припише на токсичноста на венлафаксин при предозирање, наспроти некои карактеристики на пациентите третирани со венлафаксин, не е јасен.

Третман

Тешкото труење може да бара комплексен итен третман и следење. Затоа, во случај на сомневање за предозирање со венлафаксин, се препорачува брз контакт со на пр. Центарот за информации за труења со хемикалии, Универзитетската Клиника за токсикологија или специјалист за труења.

Се препорачуваат општи супортивни и симптоматски мерки: следење на срцевиот ритам и виталните знаци. Кога постои ризик од аспирација, не се препорачува предизвикување на повраќање. Кај пациенти кои покажуваат симптоми на предозирање потребно е да се спроведе лаважа на желудникот што е можно побрзо. Употребата на активен јаглен исто така може да ја намали апсорпцијата на активната супстанција. Форсирана диуреза, дијализа, хемоперфузија и афереза на крвта веројатно е дека нема да биде од корист. Не е познат специфичен антидот за венлафаксин.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: останати антидепресиви АТС-код: N06A X16

Механизам на дејство

Се верува дека механизмот на антидепресивно дејство на венлафаксин кај човекот е поврзан со зголемување на дејството на невротрансмитерите во централниот нервен систем. Претклинички испитувања покажаа дека венлафаксин и неговиот главен метаболит, О-десметилвенлафаксин (ODV), се инхибитори на повторно преземање на серотонин и норадреналин. Венлафаксин исто така послабо го инхибира и преземањето на допамин. Венлафаксин и неговиот активен метаболит го намалуваат β -адренергичкиот одговор и после акутна (едонкратна) и по хронична примена на лекот. Венлафаксин и ODV се многу слични во однос на целокупното делување на повторното преземање на невротрансмитерите и врзувањето за рецепторите.

Венлафаксин речиси нема афинитет за мускаринските, холинергичките, H_1 -хистаминергичките или α_1 -адренергичките рецептори во мозокот на стаорците *in vitro*. Фармаколошката активност на овие рецептори може да биде поврзана со различни несакани дејства, како што се антихолинергични, седативни и кардиоваскуларни несакани дејства забележани при примена на другите антидепресиви.

Венлафаксин нема инхибиторно дејство врз моноаминооксидазата (MAO).

In vitro испитувања открија дека венлафаксин практично нема афинитет за опијатните рецептори, или бензодиазепин.

Клиничка ефикасност и безбедност

Големи депресивни нарушувања

Ефектот на венлафаксин со моментално ослободување, како терапија на депресивни нарушувања покажана е во пет рандомизирани двојно слепи плацебо контролирани испитувања, во траење од 4-6 недели, во кои се применувале дози до 375 mg/ден. Ефикасноста на венлафаксин со продолжено ослободување, како терапија за големи депресивни нарушувања, е утврдена во две краткорочни плацебо контролирани испитувања во траење од 8 и 12 недели, во кое испитуваните дози биле од 75 до 225 mg/ден.



Во едно долготрајно испитување на возрасни вонболнички пациенти, кои одговориле на терапијата во текот на 8 неделно отворено испитување на венлафаксин со продолжено ослободување (75,150 или 225 mg), биле рандомизирани и продолжиле со употреба на истата доза на венлафаксин со продолжено ослободување или плацебо и тоа до 26 недели. Пациентите биле следени за појава на релапс.

Во друго долготрајно испитување, ефектот на венлафаксин во превенција на повторливи депресивни епизоди, во период од 12 месеци, беше утврден во двојно слепо клиничко плацебо контролирано испитување кај возрасни вонболнички пациенти со повторливи големи депресивни епизоди кои во текот на последните депресивни епизоди одговориле на лекувањето со венлафаксин (100 до 200 mg/ден, два пати дневно).

Срцева електрофизиологија

Во посветена темелна QTc студија кај здрави субјекти, венлафаксин не го продолжи QT интервалот во било која клинички релевантна мера, во доза над терапевтска од 450 mg/ден (дадена како 225 mg два пати дневно). Сепак, пријавени се постмаркетиншки случаи на пролонгирање на QTc/TdP и вентрикуларна аритмија, особено при предозирање или кај пациенти со други ризични фактори за продолжување на QTc/TdP (види дел 4.4, 4.8 и 4.9).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Венлафаксин се матаболизира екстензивно, првенствено до својот активен метаболит О-десметилвенлафаксин (ODV). Средното полувреме на елиминација на венлафаксин и ODV во плазмата е 5 ± 2 часа, односно 11 ± 2 часа. Концентрацијата на венлафаксин и О-десметилвенлафаксин во состојба на рамнотежа се постигнува во рок од 3 дена од пероралната примена на повеќекратна доза. Кинетиката на венлафаксин и ODV е линеарна и во распон на дозата од 75 mg до 450 mg/ден.

Апсорпција

Најмалку 92% од венлафаксин се апсорбира по администрација на единечна орална доза на венлафаксин таблети со моментално ослободување. Апсолутната биорасположивост е 40% до 45% поради претсиситемскиот метаболизам. По администрација на венлафаксин таблети со моментално ослободување, венлафаксин постигнува максимални плазматски концентрации по 2 часа а ODV по 3 часа. По администрација на венлафаксин капсули со продолжено ослободување, венлафаксин постигнува максимално плазматски концентрации по 5,5 часа а ODV по 9 часа. Кога еднакви дневни дози на венлафаксин се применуваат во форма на таблети со моментално ослободување или капсули со продолжено ослободување, апсорпцијата е побавна при примената на капсулата, но вкупниот на апсорпцијата е ист како и при употреба на таблети. Храната не влијае на биорасположивоста на венлафаксин и ODV.

Дистрибуција

Администриран во терапевтски концентрации, венлафаксин и неговиот метаболит ODV, минимално се врзуваат за протеините во хуманата плазма

(27% односно 30%, соодветно). Волуменот на дистрибуција на венлафаксин во рамнотежна состојба е $4,4 \pm 1,6$ L/kg по интравенска администрација.

Метаболизм

Венлафаксин брзо се метаболизира во црниот дроб. *In vitro* и *in vivo* студиите покажуваат биотрансформацијата на венлафаксинот во неговиот главен активен метаболит, ODV, се одвива преку CYP2D6.

In vitro и *in vivo* студиите укажуваат дека венлафаксин се метаболизира во помала мера во помалку активен метаболит N-десметилвенлафаксин преку CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* студии укажуваат дека венлафаксин слабо го инхибира CYP2D6. Венлафаксин не ги инхибирал CYP1A2, CYP2C9 ниту CYP3A4.

Елиминација

Венлафаксин и неговите метаболити првенствено се излачуваат преку бубрезите. Околу 87% од дозата на венлафаксин се излачува во урината во текот на 48 часа во форма на непроменет венлафаксин (5%), некоњугиран метаболит ODV (29%), коњугиран метаболит ODV (26%) и други помали неактивни метаболити (27%). Средниот клиренс на венлафаксин во плазмата во рамнотежна состојба е $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg, а на метаболитот ODV $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Специјални популации

Возраст и пол

Возраста и полот на испитаниците не влијаеле значително на фармакокинетиката на венлафаксин и неговиот метаболит ODV.

Пациенти со екстензивен/ послаб CYP2D6 метаболизм

Плазматските концентрации на венлафаксин биле поголеми кај пациенти со послаб метаболизам на CYP2D6, отколку кај оние со забрзан метаболизам. Бидејќи вкупната изложеност (AUC) на венлафаксинот и ODV е слична кај пациенти со екстензивен и кај оние со послаб метаболизм, не постои потреба за примена на различни дози во двете групи.

Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб (Child-Pugh A) и кај оние со умерено хепатално оштетување (Child-Pugh B), полуживотот на елиминација на венлафаксинот и ODV е продолжен во споредба со испитаници со нормална хепатална функција. Клиренсот на венлафаксин и ODV е намален. Постојат значителни разлики помеѓу индивидуалните субјекти. Податоците за пациенти со сериозно нарушена функција на црниот дроб се ограничени (погледнете дел 4.2).

Пациенти со бубрежно оштетување

Кај пациенти на дијализа полуживот на елиминација на венлафаксин бил продолжен за околу 180% и клиренсот намален за околу 57%, во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција, а полувремето на елиминација на ODV продолжено за околу 142%, а клиренсот намален за околу 56%. Дозата



мора да се прилагоди кај пациенти со тешко ренално оштетување и кај оние на кои им е потребна хемодијализа (погледнете дел 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Според испитувања на венлафаксин изведени кај стаорци и глувци, нема докази за карциногенеза. Венлафаксин не бил мутаген во широк спектар на *in vitro* и *in vivo* испитувања.

Во испитувањата на репродуктивна токсичност на животни, забележано е намалување на телесната тежина кај новородени стаорци, зголемување на бројот на мртвородени стаорци и бројот на смртни случаи кај новородени стаорци во текот на првите 5 дена на лактација. Причината за смртните случаи не е позната. Овие ефекти се пријавени при примена на дози од 30 mg/kg/ден, односно 4 пати поголема од човечката дневна доза од 375 mg на венлафаксин (врз основа на mg/kg). Дозата при која немало такви резултати е 1,3 пати поголема од човечка доза. Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

Намалена плодност била забележано во студија во која машките и женските стаорци беа изложени на ODV. Оваа изложеност била околу 1-2 пати поголема од човечката изложеност на доза на венлафаксин од 375 mg ден. Важноста на наодите за луѓето е непозната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Целулоза, микрокристална;
Пченкарен скроб;
Железо оксид, жолт (E172);
Натриум скробогликолат;
Талк;
Силициум диоксид, колоиден, безводен;
Магнезиум стеарат.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се регистрирани.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на температура под 25°C.
Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО



28 таблети во PVC/Al блистер

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ 11-20508/1, 11-20509/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ 12.2020

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Јули 2023 година

