

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venlabax MR, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, 150 mg, produktu leczniczego Venlabax MR zawiera 169,71 mg chlorowodorku wenlafaksyny, co odpowiada 150 mg wenlafaksyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Venlabax MR, 150 mg to kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, o rozmiarze „0” z karmelowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem, z nadrukiem RVn na wieczku i 150 na korpusie, wykonanym czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody dużej depresji

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Venlabax MR wynosi 75 mg, podawana raz na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują na początkową dawkę 75 mg/dobę korzystne może być zwiększenie dawki do maksymalnej dawki wynoszącej 375 mg/dobę. Dawki należy zwiększać w odstępach 2 tygodni lub dłuższych. Ze względu na nasilenie objawów może być wskazane szybsze zwiększanie dawki, ale w odstępach nie krótszych niż 4 dni.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, dawkę należy zwiększać jedynie po dokonaniu oceny klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy stosować najniższą skuteczną dawkę.

Pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długo, zazwyczaj przez kilka miesięcy lub dłużej. Należy dokonywać okresowej oceny leczenia indywidualnych przypadków. Dłuższe leczenie może być odpowiednie w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków w zapobieganiu nawrotom epizodów depresji zalecana jest taka sama dawka, jaką stosuje się do leczenia aktualnego epizodu.

Stosowanie przeciwdepresyjnych produktów leczniczych należy kontynuować przez co najmniej sześć miesięcy po remisji.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki wenlafaksyny jedynie ze względu na wiek pacjenta. Należy jednak zachować ostrożność lecząc pacjentów w podeszłym wieku (np. z uwagi na możliwość zaburzonej czynności nerek, możliwość zachodzących z wiekiem zmian wrażliwości i powinowactwa neuroprzekazników). Zawsze należy stosować najniższą skuteczną dawkę, a pacjentów należy poddać wnikliwej obserwacji, gdy konieczne jest zwiększenie dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie zaleca się stosowania wenlafaksyny u dzieci i młodzieży.

Kontrolowane badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi nie wykazały skuteczności i nie potwierdziły zasadności stosowania wenlafaksyny u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby na ogół należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50 %. Jednak z uwagi na różnice osobnicze dotyczące klirensu, konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Dane dotyczące ciężkiego zaburzenia czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki o ponad 50 %. W terapii pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z leczenia.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Chociaż u pacjentów, u których przesączanie kłębuszkowe (GFR) wynosi między 30-70 ml/min, nie ma konieczności zmiany dawkowania, zalecane jest zachowanie ostrożności. U pacjentów wymagających hemodializy oraz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (GFR <30 ml/min), dawkę należy zmniejszyć o 50 %. Z uwagi na różnice międzyosobnicze dotyczące klirensu, konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Objawy odstawienne obserwowane po zakończeniu leczenia wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawienia leczenia. Kończąc leczenie wenlafaksyną dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej jeden do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji odstawiennych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu leczenia u pacjenta wystąpią objawy, których on nie toleruje, można rozważyć powrót do poprzedniej dawki. Następnie można kontynuować zmniejszanie dawki, ale należy to robić bardziej stopniowo.

Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Venlabax MR w trakcie posiłku, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem, nie należy ich dzielić, rozgniatać, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci leczeni wenlafaksyną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu mogą przejść na leczenie wenlafaksyną w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w najbliższej równoważnej dawce dobowej. Na przykład, wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu 37,5 mg podawanych dwa razy na dobę można zamienić na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu 75 mg podawanych raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy Venlabax MR zawiera peletki, z których powoli uwalnia się substancja czynna do przewodu pokarmowego. Nierozpuszczalna część tych peletek jest wydalana i może być widoczna w kale.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI), z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie lub hipertermia. Nie wolno rozpoczynać podawania wenlafaksyny przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO.

Leczenie wenlafaksyną należy przerwać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu osiągnięcia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku tygodniach leczenia lub później, pacjentów należy wnikliwie obserwować do czasu uzyskania takiej poprawy. Zgodnie z powszechnym doświadczeniem klinicznym, ryzyko samobójstwa może wzrastać w początkowych okresach powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w przypadku których przepisuje się wenlafaksynę, mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, stany te mogą występować jednocześnie z epizodem dużej depresji. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z myślami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczne skłonności samobójcze, wykazują większe ryzyko wystąpienia myśli lub prób samobójczych, i w trakcie leczenia powinni być wnikliwie obserwowani. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko występowania zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza w jego początkowej fazie oraz podczas zwiększania dawki powinna towarzyszyć wnikliwa obserwacja pacjentów. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia

Produkt leczniczy Venlabax MR nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży dotyczących rozwoju, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju behawioralnego.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków serotoninergicznych w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi środkami, takimi jak inhibitory MAO, które mogą mieć wpływ na układy neurotransmiterów serotoninergicznych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermia), zmiany nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, bezład) i (lub) objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jaskra z wąskim kątem przesączania

W związku ze stosowaniem wenlafaksyny może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się wnikliwą obserwację pacjentów, u których występuje podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe lub pacjentów, którzy wykazują ryzyko jaskry ostrej zamykającego się kąta (jaskra z wąskim kątem przesączania).

Ciepłota krwi

W badaniach klinicznych w trakcie stosowania wenlafaksyny często notowano przypadki wzrostu ciśnienia tętniczego zależnego od dawki. Po wprowadzeniu produktu na rynek wystąpiło kilka przypadków znacznego podwyższenia ciśnienia krwi wymagającego natychmiastowego leczenia. Przed przystąpieniem do leczenia należy wyrównać występujące u pacjenta nadciśnienie, a w trakcie leczenia wnikliwie obserwować wszystkich pacjentów w kierunku występowania podwyższonego ciśnienia krwi. Należy regularnie badać ciśnienie krwi, po rozpoczęciu leczenia oraz po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których objawy choroby podstawowej mogą się nasilić z powodu podwyższonego ciśnienia, np. te związane z zaburzoną czynnością serca.

Częstość pracy serca

Może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie podczas stosowania większych dawek. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których objawy choroby podstawowej mogą się nasilić z powodu przyspieszonej czynności serca.

Choroba serca i ryzyko niemierności

Nie oceniano stosowania wenlafaksyny u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego lub z niestabilną chorobą serca. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do lecznictwa odnotowano śmiertelne przypadki niemierności w trakcie stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza w razie przedawkowania. Przed przepisaniem wenlafaksyny pacjentom z dużym ryzykiem ciężkiej niemierności należy wziąć pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści.

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, leczenie wenlafaksyną należy wprowadzać z zachowaniem ostrożności u wszystkich pacjentów z drgawkami w wywiadzie, a pacjenci powinni być wnikliwie obserwowani. U wszystkich pacjentów, u których wystąpią drgawki leczenie należy odstawić.

Hiponatremia

Przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) mogą wystąpić w trakcie stosowania wenlafaksyny. Przypadki te najczęściej odnotowywano u pacjentów z niedoborem płynów w organizmie lub u pacjentów odwodnionych. Na większe ryzyko narażone są osoby w podeszłym wieku, pacjenci otrzymujący leki moczopędne oraz pacjenci z niedoborem płynów w organizmie wynikającym z innej przyczyny.

Nietypowe krwawienie

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do obniżenia czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia skórno i krwawienia z błon śluzowych, w tym krwotoku z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, stosując wenlafaksynę należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnościami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i inhibitory płytek krwi.

Stężenie cholesterolu w surowicy

Kliniczne znaczące zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy odnotowano u 5,3% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 0,0% pacjentów otrzymujących placebo przez co najmniej 3 miesiące w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Należy uwzględnić pomiary stężenia cholesterolu w surowicy w trakcie długotrwałego leczenia.

Stosowanie w skojarzeniu ze środkami wspomagającymi odchudzanie

Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności leczenia wenlafaksyną w połączeniu z środkami wspomagającymi odchudzanie, w tym z fenterminą. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania chlorowodoru wenlafaksyny oraz produktów odchudzających. Wenlafaksyna stosowana sama lub w skojarzeniu z innymi lekami nie jest wskazana w leczeniu nadwagi.

Stan maniakalny / łagodny stan maniakalny

U niewielkiej liczby pacjentów z zaburzeniami nastroju przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, opisywano przypadki manii / hipomanii. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, wenlafaksynę należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Agresja

U niewielkiej liczby pacjentów, którzy otrzymywali leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić agresja. Odnotowano ją po rozpoczęciu leczenia, zmianie dawki oraz po odstawieniu leczenia.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podając wenlafaksynę pacjentom z agresją w wywiadzie.

Odstawienie leczenia

Objawy odstawienne po zakończeniu leczenia są częste, szczególnie po nagłym jego przerwaniu (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych po zakończeniu leczenia (w trakcie zmniejszania i po zmniejszeniu dawki) występowały u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i u około 17% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko objawów odstawiennych jest zależne od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i stosowanych dawek oraz tempa zmniejszania dawki. Najczęściej opisywanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraźne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy oraz objawy przypominające grypę. Na ogół reakcje te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, choć u niektórych pacjentów mogą być nasilone. Zwykle występują w ciągu kilku pierwszych dni po zakończeniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu takich objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli przyjęcie dawki produktu. Na ogół objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą się utrzymywać dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego odstawiając leczenie, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, zgodnie z potrzebami pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktyzja / niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny wiązało się z występowaniem aktyzji charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub stresującym niepokojem oraz potrzebą poruszania się często z towarzyszącą niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska największe jest w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Suchość błon śluzowych jamy ustnej

Suchość błon śluzowych jamy ustnej obserwowano u 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to zwiększać ryzyko próchnicy i pacjentów należy poinformować o konieczności zachowania odpowiedniej higieny jamy ustnej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO)

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO

Stosowanie wenlafaksyny w skojarzeniu z nieodwracalnymi nieselektywnymi inhibitorami MAO jest przeciwwskazane. Nie należy rozpoczynać stosowania wenlafaksyny przez co najmniej 14 dni po zakończeniu leczenia nieodwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO. Stosowanie wenlafaksyny należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, skojarzenie wenlafaksyny i odwracalnego, selektywnego inhibitora MAO, takiego jak moklobemid, nie jest zalecane. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO można zastosować krótszy okres wycofywania leku niż 14 dni przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną. Zaleca się odstawienie wenlafaksyny na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.4).

Odwracalny nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Linezolid – antybiotyk – jest słabym odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym wenlafaksyną (patrz punkt 4.4).

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u pacjentów, którym podano wenlafaksynę bezpośrednio po zaprzestaniu stosowania inhibitora MAO lub leczenie inhibitorem MAO rozpoczynano bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Reakcje te obejmowały: podwyższenie temperatury ciała z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drżenie, mioklonie, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagle zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, drgawki i zgon.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych środków serotonergicznych, w trakcie leczenia wenlafaksyną może wystąpić zespół serotoninowy, zwłaszcza w razie jednoczesnego stosowania innych środków, które mogą wywierać wpływ na serotonergiczny układ neurotransmiterów (w tym tryptanów, leków z grupy SSRI, SNRI, litu, sybutraminy, tramadolu lub ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]), z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami MAO) lub z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu).

W przypadku wyraźnych wskazań klinicznych do jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z lekami z grupy SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoniny (tryptan), zaleca się wnikliwą obserwację pacjenta, szczególnie na początku leczenia oraz w okresie zwiększania dawki. Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje działające na OUN

Ryzyko stosowania wenlafaksyny razem z innymi substancjami działającymi na OUN nie było systematycznie oceniane. W konsekwencji zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego stosowania wenlafaksyny i innych substancji działających na OUN.

Etanol

Wykazano, że wenlafaksyna nie nasila działania etanolu powodującego upośledzenie funkcji umysłowych i motorycznych. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji wywierających wpływ na OUN, pacjentów należy pouczyć, aby wystrzegali się spożywania alkoholu.

Wpływ innych produktów leczniczych na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem ketokonazolu u pacjentów o intensywnym (IM) i powolnym (PM) metabolizmie za pomocą CYP2D6 wykazało większą wartość AUC wenlafaksyny (odpowiednio 70% i 21% u pacjentów IM i PM) i O-dezmetylowenlafaksyny (odpowiednio 33% i 23% u pacjentów IM i PM). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, worikonazolu, posakonazolu, ketokonazolu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-dezmetylowenlafaksyny. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leczenie pacjentów obejmuje jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 i wenlafaksyny.

Wpływ wenlafaksyny na inne produkty lecznicze

Lit

W trakcie jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i litu może wystąpić zespół serotoninowy (patrz „Zespół serotoninowy”).

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamu ani jego czynnego metabolitu – dezmetylodiazepamu. Diazepam nie wydaje się wpływać na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-dezmetylowenlafaksyny. Nie wiadomo, czy istnieją interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne z innymi benzodiazepinami.

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływała na farmakokinetykę imipraminy ani 2-OH-imipraminy. Odnotowano zależne od dawki zwiększenie wartości AUC 2-OH-dezypraminy (2,5 do 4,5 razy), gdy podawano 75 mg do 150 mg wenlafaksyny na dobę. Imipramina nie miała wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-dezmetylowenlafaksyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu wenlafaksyny z imipraminą.

Haloperydol

W badaniach farmakokinetycznych z zastosowaniem haloperydolu obserwowano 42% zmniejszenie całkowitego klirensu po podaniu doustnym, 70% wzrost wartości AUC, 88% wzrost wartości C_{max} , jednak bez zmiany wartości okresu półtrwania haloperydolu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów leczonych jednocześnie haloperydołem i wenlafaksyną. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Rysperydon

Wenlafaksyna powodowała zwiększenie wartości AUC rysperydonu o 50%, ale nie miała znaczącego wpływu na profil farmakokinetyczny całkowitej frakcji czynnej (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Równoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu o około 30-40% i niezmienione stężenie w osoczu jego czynnego metabolitu α -hydroksyprololu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyki wenlafaksyny ani jej czynnego metabolitu O-dezmetylowenlafaksyny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu wenlafaksyny z metoprolelem.

Indynawir

Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem indynawiru wykazało 28% zmniejszenie wartości AUC i 36% zmniejszenie wartości C_{max} indynawiru. Indynawir nie miał wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani O-dezmetylowenlafaksyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Wenlafaksynę można stosować u kobiet w ciąży jedynie, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI /SNRI), u noworodków mogą wystąpić objawy odstawienne, jeżeli matka stosuje wenlafaksynę podczas ciąży. U niektórych noworodków poddanych działaniu wenlafaksyny pod koniec trzeciego trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania karmienia przez sondę, wspomaganie oddychania lub przedłużonej hospitalizacji. Takie powikłania mogą się pojawić od razu po urodzeniu.

Następujące objawy można obserwować u noworodków, jeżeli matka stosowała leki z grupy SSRI/SNRI w późnym okresie ciąży: drażliwość, drżenia, niedociśnienie tętnicze, utrzymujący się płacz oraz zaburzenia ssania lub snu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub objawami związanymi ze stosowaniem leku. W większości przypadków powyższe komplikacje obserwowano natychmiast lub w ciągu 24 godzin po urodzeniu.

Laktacja

Wenlafaksyna i jej czynny metabolit – O-dezmetylowenlafaksyna – są wydzielane z mlekiem matki. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Dlatego należy podjąć decyzję czy kontynuować karmienie/zaprzestać karmienia piersią albo czy kontynuować leczenie/zaprzestać leczenia produktem leczniczym Venlabax MR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Venlabax MR dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Każdy lek wpływający na procesy psychiczne może zaburzać dokonywanie osądu, myślenie i zdolności motoryczne. Dlatego też pacjentów otrzymujących wenlafaksynę należy ostrzec o możliwości wystąpienia zaburzeń zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi (>1/10) działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych nudności, suchość błon śluzowych jamy ustnej i nadmierne pocenie się (również nocą).

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania sklasyfikowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($1/10\ 000$ do $<1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Wybroczyny, krwawienie z przewodu pokarmowego		Krwawienie z błon śluzowych, wydłużony czas krwawienia, trombocytopenia, nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, anemia aplastyczna, neutropenia i pancytopenia)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, spadek masy ciała	Zwiększenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), wzrost stężenia prolaktyny
Zaburzenia układu nerwowego	Suchość błon śluzowych jamy ustnej (10,0%), ból głowy (30,3%)*	Niezwykłe sny, zmniejszenie popędu płciowego, zawroty głowy, zwiększenie napięcia mięśniowego (hipertonia), bezsenność, nerwowość, parestezje, uspokojenie polekowe, drżenie, splątanie, depersonalizacja	Apatia, omamy, drgawki kloniczne mięśni, pobudzenie, zaburzenia koordynacji i równowagi	Akatzja/ pobudzenie psychoruchowe, drgawki, reakcje maniakalne	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, stan majaczeniowy, reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskinezja), późne dyskinezy, myśli i zachowania samobójcze**
Zaburzenia narządów zmysłów		Zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia wzroku	Zaburzenia czucia smaku, szumy uszne		Jaskra z wąskim kątem przesączania
Zaburzenia serca i naczyń krwionośnych		Nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (głównie zaczerwienienie	Niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia, tachykardia		Niedociśnienie, wydłużenie odcinka QT, migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym

		twarży), kołatanie serca			torsade de pointes)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie			Eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (20,0%)	Zmniejszenie łaknienia (anoreksja), zaparcia, wymioty	Zgrzytanie zębami, biegunka		Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pocenie się (również nocą) [12,2%]		Wysypka, łysienie		Rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz układu rozrodczego		Zaburzenia ejakulacji/orgazmu (u mężczyzn), brak orgazmu, zaburzenia erekcji (impotencja), zaburzenia oddawania moczu (głównie trudność w rozpoczęciu mikcji), zaburzenia menstruacyjne związane z nasilonym krwawieniem lub nasilenie nieregularnego krwawienia (np. metrorrhagia, menorrhagia), częstomocz	Zaburzenia orgazmu (u kobiet), zatrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia (zmęczenie), dreszcze	Reakcje wrażliwości na światło		anafilaksja

* Jak wynika z danych zebranych z badań klinicznych, częstość bólu głowy wynosiła 30,3% w przypadku wenlafaksyny względem 31,3% w przypadku placebo.

** Podczas leczenia wenlafaksyną lub wkrótce po jego odstawieniu występowały przypadki myśli samobójczych lub zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia wenlafaksyną (zwłaszcza nagle) zwykle prowadzi do objawów odstawiennych. Najczęściej występującymi objawami odstawiennymi były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy i objawy przypominające grypę. Na ogół reakcje te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie; jednak u niektórych pacjentów mogą być nasilone i

(lub) długotrwałe. Z tego powodu, kiedy leczenie wenlafaksyną nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci

Na ogół profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był podobny do profilu obserwowanego u dorosłych. Podobnie jak w przypadku dorosłych, obserwowano zmniejszenie łaknienia, spadek masy ciała, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi i wzrost stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pediatrycznych badaniach klinicznych stwierdzono myśli samobójcze. Stwierdzono również zwiększoną liczbę przypadków wrogości i, zwłaszcza w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, samookaleceń.

Najczęściej u dzieci i młodzieży obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa i bóle mięśniowe.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu wenlafaksyny do lecznictwa zgłaszano przedawkowanie głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przedawkowaniem były: tachykardia, zmiany poziomu świadomości (wahające się od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenicy, drgawki oraz wymioty. Inne zgłaszane działania obejmują zmiany w zapisie EKG (np. wydłużenie odcinka T, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużenie odcinka QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i zgon.

Jak wynika z raportu dotyczącego badań retrospektywnych przedawkowanie wenlafaksyny może być związane ze zwiększonym ryzykiem zgonów w porównaniu z przedawkowaniem leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, ale mniejszym niż w przypadku trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych.

Badania epidemiologiczne wykazały u pacjentów leczonych wenlafaksyną podwyższone ryzyko popełnienia samobójstwa, większe niż u pacjentów, którzy stosują leki z grupy SSRI. W przypadku przedawkowania, nie wiadomo na ile przypadki śmiertelne można przypisać działaniu toksycznemu wenlafaksyny. Aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania należy przepisywać pacjentom na receptę najmniejszą ilość produktu leczniczego umożliwiającą prawidłowe leczenie.

Zalecane leczenie

Wskazane jest ogólne postępowanie wspomagające i objawowe; należy monitorować rytm serca i inne ważne parametry życiowe. W razie ryzyka aspiracji, nie zaleca się wywoływania wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane, jeżeli zostanie przeprowadzone wkrótce po przyjęciu leku lub u pacjentów z objawami klinicznymi. Zastosowanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znane swoiste antidotum dla wenlafaksyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne - kod ATC: NO6A X16

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi jest związany ze zwiększeniem aktywności neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit – O-dezmetylowenlafaksyna (ODV) – są inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem wychwyty dopaminy. Wenlafaksyna i jej czynny metabolit zmniejszają reaktywność

receptora β -adrenergicznego zarówno po podaniu dawki jednorazowej, jak i po wielokrotnym podaniu. Wenlafaksyna i ODV mają bardzo podobny ogólny wpływ na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie receptorów.

Wenlafaksyna nie wykazuje praktycznie żadnego powinowactwa *in vitro* do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H_1 -histaminowych i α_1 -adrenergicznych w mózgach szczurów. Działanie farmakologiczne na te receptory może być związane z różnego rodzaju działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwocholinergiczne, sedatywne i wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Wenlafaksyna nie wykazuje działania hamującego na aktywność monoaminoooksydazy (MAO).

Badania *in vitro* wykazały, że wenlafaksyna nie wykazuje praktycznie żadnego powinowactwa do opiatów ani receptorów wrażliwych na benzodiazepiny.

Epizody dużej depresji

Skuteczność wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji potwierdzono w pięciu randomizowanych krótkoterminowych (trwających od 4 do 6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem dawek do 375 mg/dobę. Skuteczność wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu epizodów dużej depresji ustalono w dwóch krótkoterminowych (trwających 8 i 12 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo obejmujących zakres dawek od 75 do 225 mg/dobę.

W jednym długotrwałym badaniu dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, u których wystąpiła odpowiedź w trakcie 8-tygodniowego otwartego badania z zastosowaniem wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (75, 150 lub 225 mg), przydzielono losowo do grupy kontynuującej badanie z zastosowaniem tej samej dawki wenlafaksyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu lub do grupy otrzymującej placebo i obserwowano pod kątem nawrotu przez 26 tygodni.

W drugim dłuższym badaniu wykazano skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom epizodów depresji przez 12 miesięcy w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów hospitalizowanych z nawrotami epizodów dużej depresji, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wenlafaksyną (100 do 200 mg/dobę, dwa razy na dobę) podczas ostatniego epizodu depresji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do czynnego metabolitu – O-dezmetylewenlafaksyny (ODV). Średni okres półtrwania $\pm$ SD w osoczu wenlafaksyny i ODV wynosi odpowiednio 5 ± 2 godzin i 11 ± 2 godzin. Stężenia wenlafaksyny i ODV w stanie stacjonarym są osiągane w ciągu 3 dni po podaniu wielokrotnej dawki doustnej. Wenlafaksyna i ODV wykazują kinetykę liniową w zakresie dawek od 75 mg do 450 mg/dobę.

Wchłanianie

Co najmniej 92% wenlafaksyny jest wchłaniane po doustnym podaniu dawki w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Całkowita dostępność biologiczna wynosi 40-45% z uwagi na metabolizm przedukładowy. Po podaniu wenlafaksyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu maksymalne stężenia w osoczu wenlafaksyny i ODV są osiągane odpowiednio w ciągu 2 i 3 godzin. Po podaniu wenlafaksyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia w osoczu wenlafaksyny i ODV są osiągane odpowiednio w ciągu 5,5 godzin i 9 godzin. Po podaniu jednakowych dawek dobowych wenlafaksyny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu lub kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, ta ostatnia zapewnia wolniejsze tempo wchłaniania, ale jednakowy stopień wchłaniania w porównaniu do tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną wenlafaksyny i ODV.

Dystrybucja

Wenlafaksyna i ODV w stężeniach terapeutycznych w minimalnym stopniu wiąże się z białkami osocza u ludzi (odpowiednio 27% i 30%). Objętość dystrybucji wenlafaksyny w stanie stacjonarym wynosi $4,4 \pm 1,6$ l/kg po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Wenlafaksyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Badania in vitro i in vivo dowodzą, że wenlafaksyna podlega biotransformacji do jej głównego czynnego metabolitu – ODV przy udziale CYP2D6. Badania in vitro i in vivo dowodzą, że wenlafaksyna jest też metabolizowana do innego, mniej czynnego metabolitu – N-dezmetylowenlafaksyny, przy udziale CYP3A4. Badania in vitro i in vivo dowodzą, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9 ani CYP3A4.

Wydalenie

Wenlafaksyna i jej metabolity są wydalone głównie przez nerki. Około 87% dawki wenlafaksyny jest odzyskiwane z moczem w ciągu 48 godzin w postaci niezmienionej wenlafaksyny (5%), niesprężonej ODV (29%), sprężonej ODV (26%) lub w postaci innych nieczynnych metabolitów mniejszej wagi (27%). Średni klirens $\pm$ SD w osoczu w stanie stacjonarym wenlafaksyny i ODV wynosi odpowiednio $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg i $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Wiek i płeć nie mają znaczącego wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani ODV.

Pacjenci silnie/słabo metabolizujący CYP2D6

Stężenie wenlafaksyny w osoczu jest wyższe u pacjentów słabo metabolizujących przy udziale CYP2D6 niż u tych wykazujących silny metabolizm. Ponieważ całkowity stopień wchłaniania (AUC) wenlafaksyny i ODV jest podobny u obu grup tych pacjentów, nie ma konieczności ustalania różnych schematów dawkowania dla każdej z nich.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stopnia A w skali Child-Pugh (łagodne zaburzenie czynności wątroby) i stopnia B w skali Child-Pugh (umiarkowane zaburzenie czynności wątroby) okresy półtrwania wenlafaksyny i ODV były dłuższe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby. Klirens po podaniu doustnym zarówno wenlafaksyny jak i ODV był mniejszy. Zanotowano znaczące różnice międzypersoniczne. Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów dializowanych okres półtrwania wenlafaksyny w fazie eliminacji był dłuższy o około 180%, a klirens zmniejszył się o około 57% w porównaniu do zdrowych pacjentów, podczas gdy okres półtrwania ODV w fazie eliminacji wydłużył się o około 142%, a klirens zmniejszył się o około 56%. Konieczne jest dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące stosowania wenlafaksyny u szczurów i myszy nie wykazały działania rakotwórczego. Nie wykazano działania mutagennego w szeroko zakrojonych badaniach in vitro i in vivo.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały u szczurów spadek masy ciała noworodków, wzrost liczby martwych urodzeń oraz wzrost umieralności noworodków w ciągu pierwszych 5 dni karmienia. Przyczyna zgonów jest nieznana. Działania te wystąpiły przy dawce 30 mg/kg/dobę, 4-krotności dobowej dawki ludzkiej wynoszącej 375 mg wenlafaksyny (w przeliczeniu na mg/kg mc.). Dawka, która nie powodowała tych skutków, stanowiła 1,3-krotność dawki ludzkiej. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Zmniejszenie płodności obserwowano w badaniu, w którym zarówno samce jak i samice szczurów były narażone na działanie ODV. Były to dawki około 1 do 2 razy wyższe od dawki wenlafaksyny u ludzi wynoszącej 375 mg/dobę. Znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład peletek

Celuloza mikrokryształiczna

Hypromeloza

Otoczka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Etyloceluloza

Powidon (K 30)

Triacetyna

Talk

Venlabax MR, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Powłoka kapsułki: karmelowa nieprzezroczysta

Korpus:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Wieczko:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tusz czarny, do nadruku:

Szelak

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC

Biała nieprzezroczysta warstwa z folii PVC z tylną częścią utwardzoną, uszczelnianą na gorąco z folii aluminiowej przeznaczonej do nadruku, powleczonej po wewnętrznej stronie zgrzewanym na gorąco lakierem.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 kapsulek

Wyłącznie dla placówek służby zdrowia

Butelka HDPE: 100 kapsulek

Biała nieprzezroczysta butelka z polietylenu (HDPE) z rowkowaną nakrętką z wkładką uszczelniającą do zasysania powietrza.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO