

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА

4800/11.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венлафаксин XR 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Венлафаксин XR 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Венлафаксин XR 75 mg:

Една капсула съдържа венлафаксин хидрохлорид, еквивалентен на 75 mg венлафаксин.

Помощни вещества:

захароза макс. 92.69 mg

оцветител жълто-оранжево FCF (E110) 0.0006 mg

Венлафаксин XR 150 mg:

Една капсула съдържа венлафаксин хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg венлафаксин.

Помощни вещества:

захароза макс. 185.38 mg

оцветител жълто-оранжево FCF (E110) 0.0008 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула с удължено освобождаване, твърда.

Венлафаксин XR 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Бели до сиво-бели гранули в капсула с размер "1" с жълта капачка и прозрачно тяло.

Венлафаксин XR 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди:

Бели до сиво-бели гранули в капсула с размер "0" с тъмножълта капачка и прозрачно тяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

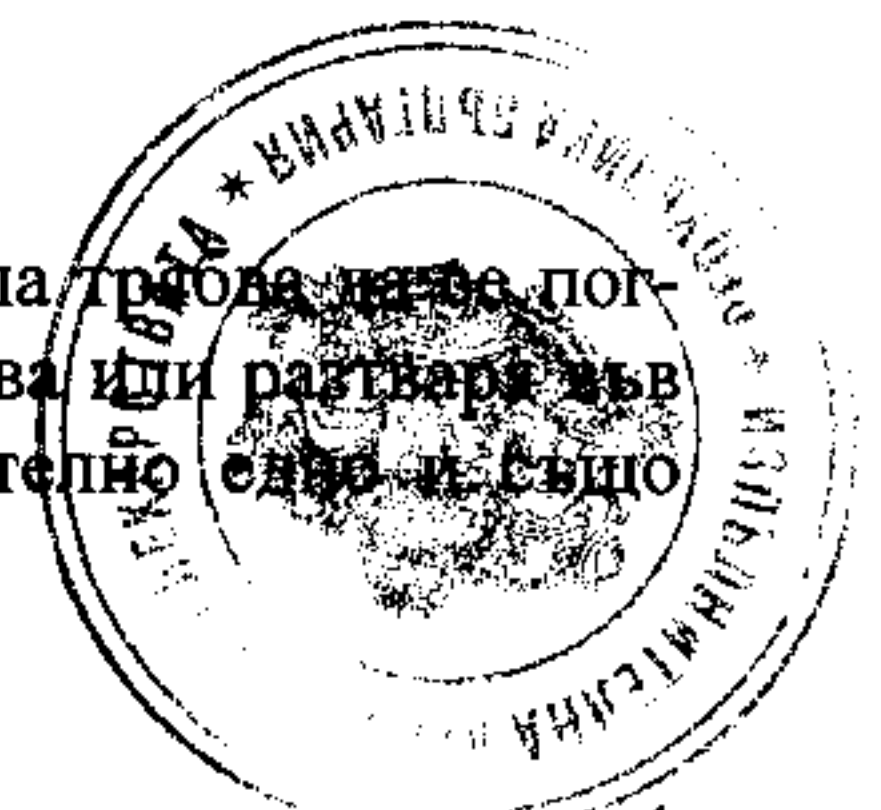
4.1 Терапевтични показания

- Големи депресивни епизоди.
- Краткотрайно лечение на генерализирано тревожно разстройство.
- Краткотрайно лечение на социално тревожно разстройство/ социална фобия
- Лечение на паническо разстройство със или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение

Препоръчва се капсулите да се приемат по време на хранене. Всяка капсула трябва да се поглъща цяла с течност. Капсулата не трябва да се разделя, раздробява, сдъвква или разтваря във вода. Венлафаксин XR трябва да се приема веднъж дневно, в приблизително едно и също време, сутрин или вечер.



Пациентите, които провеждат лечение с венлафаксин с незабавно освобождаване могат да преминат на лечение с Венлафаксин XR с най-близката еквивалентна доза (mg/ дневно). Възможно е, обаче, да са необходими индивидуални корекции на дозата.

Големи депресивни епизоди:

Ефективната доза за лечение на депресия обичайно е между 75 mg и 225 mg. Лечението трябва да започне със 75 mg еднократно дневно. Началният ефект ще се изяви след 2-4 седмично лечение със стандартни достатъчни дози. В случай, че клиничният отговор е незадоволителен дозата може да бъде повишена до 150 mg, и отново до 225 mg. Пациентите, които не отговарят биха могли да имат полза от по-високи дози до 375 mg, опитът с високи дози, обаче, все още е ограничен. Във всички случаи високите дози трябва да бъдат прилагани под стриктен контрол. Дозите трябва да се повишават през интервали от около 2 седмици или повече, с интервал от поне 4 дни между всяко повишаване. В случай, че не се наблюдава отговор след 2-4 седмици продължаването на лечението няма да донесе полза.

Постигнато е съгласие, че остър епизод на тежка депресия се нуждае от 4-6 месеца фармакологично лечение. При някои пациенти може да е необходима по-голяма продължителност на лечението (вж. точка 5.1).

Лекуващите лекари трябва периодично да правят преоценка на необходимостта от продължаване на лечението с венлафаксин.

Краткотрайно лечение на генерализирано тревожно разстройство :

Препоръчаната доза за лечение на генерализирано тревожно разстройство е 75 mg/дневно. При пациенти, при които не се постига адекватен отговор със 75 mg, тази доза може да се повиши с покачвания от 75 mg, с интервал от поне 4 дни между всяко повишаване, до максимална доза от 225 mg. В случая на генерализирани тревожни разстройства ефикасността от продължаване на лечението над 8 седмици не е демонстрирана.

Краткотрайно лечение на социално тревожно разстройство/ социална фобия:

Препоръчаната доза за лечение на социално тревожно разстройство е 75 mg/ дневно. При пациенти, при които не се достига задоволителен отговор със 75 mg тази доза може да се повиши с показвания от 75 mg, с интервал от поне 4 дни между всяко повишаване, до максимална доза от 225 mg. Ефикасността на венлафаксин при лечението на социално тревожно разстройство е демонстрирана в четири 12-седмични, плацебо-контролирани проучвания. Дългосрочната ефикасност не е установена.

Лечение на паническо разстройство:

Препоръчаната доза за лечение на паническо разстройство е 75 mg/дневно. Лечението трябва да започне с 37.5 mg/ дневно за първите 4-7 дни, след което дозата трябва да се повиши до 75 mg/ дневно. При пациенти, при които не се постига адекватен отговор със 75 mg, тази доза може да се повиши с покачвания от 75 mg, с интервал от поне 4 дни между всяко повишаване, до максимална доза от 225 mg

Пациентите с паническо разстройство обичайно се нуждаят от дългосрочно лечение.

Венлафаксин е показал, че е ефективен при паническо разстройство в хода на дългосрочно лечение (6 месеца).

Пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция:

На пациентите с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да се прилагат по-ниски дози венлафаксин. При тези пациенти, може да е необходимо лечението да се започне с венлафаксин с незабавно освобождаване.

Общата доза трябва да се понижи с 25-50% при пациенти с бъбречно увреждане със скорост на гломерулната филтрация от 10 до 70 ml/min. Общата доза трябва да бъде намалена наполовина при пациенти провеждащи хемодиализа. Приложението трябва да се отложи до приключване на диализната сесия.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане общата дневна доза трябва да се понижи с 50%. Дозирането при всеки пациент трябва да се прецени индивидуално. При някои пациенти може да е необходимо дозата да се понижи с повече от 50%.



Няма данни по отношение на пациентите с тежко чернодробно увреждане, но се препоръчва повишено внимание и е необходимо да се обсъди понижаване на дозата с над 50%.

При лечение на пациенти с тежко чернодробно увреждане потенциалната полза трябва да се прецени спрямо риска.

Приложение при деца и подрастващи:

Венлафаксин XR не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи под 18-годишна възраст. (вж. точка 4.4).

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с най-ниската ефективна доза. При индивидуализиране на дозата, пациентите трябва да се контролират с повишено внимание, когато е необходимо покачване на дозата. (вж. точка 4.4).

Симптоми на отнемане наблюдавани при преустановяване на лечението с венлафаксин:

Рязкото преустановяване на лечението трябва да се избягва. При преустановяване на лечението с венлафаксин дозата трябва да бъде понижавана постепенно за период от поне две седмици с цел да се понижи риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). При поява на неприемливи симптоми след понижаване на дозата или преустановяване на лечението може да се обсъди връщане на предшестващата доза. След това лекарят може да продължи да понижава дозата, но с по-малки стъпки.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към венлафаксин или към някое от помощните вещества.
- Венлафаксин не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитор или в рамките на 14 дни от преустановяване на лечението с MAO-инхибитор. Трябва да отминат поне 7 дни след спиране на лечението с венлафаксин преди да се започне лечение с MAOI (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

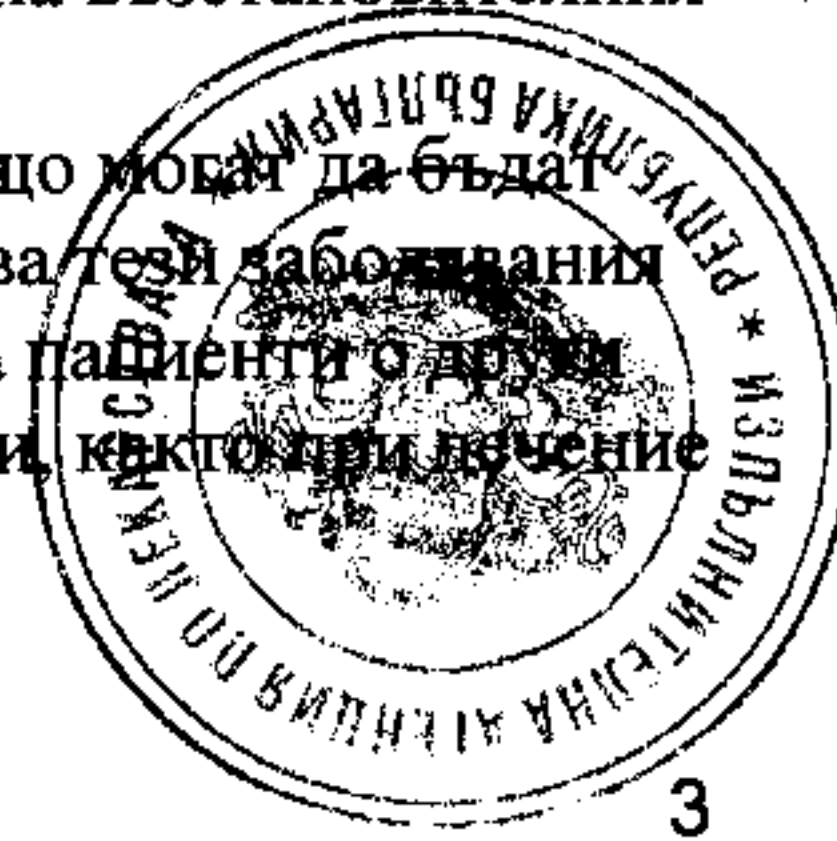
Приложение при деца и подрастващи под 18-годишна възраст

Венлафаксин XR не трябва да се използва при лечение на деца и подрастващи под 18-годишна възраст. Суицидно поведение (суициден опит и суицидни мисли) и враждебност (основно агресия, конфликтно поведение и гняв) са наблюдавани по често в клиничните проучвания при деца и подрастващи лекувани с антидепресанти в сравнение с приемащите плацебо. Ако въпреки това, въз основа на клиничната необходимост се вземе решение за провеждане на лечение, пациента трябва да бъде внимателно наблюдаван за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасност при деца по отношение на съзряването и когнитивното, и поведенческо развитие.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания, при които Венлафаксин XR се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.



Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започването на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

При всички пациенти с депресия трябва да се обсъжда рискът от суицидиум. Поради това пациентите трябва да получават ограничен брой капсули с цел да се понижи риска от предозирване.

Агресивност

Както и при другите антидепресивни лекарствени продукти в хода на лечението с венлафаксин, при понижаване на дозата или в края на терапията може да се изяви агресивно поведение. Поради това венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за агресивно поведение.

Акатизия /психомоторно безпокойство

Приложението на Венлафаксин XR се свързва с настъпване на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощавашо безпокойство и необходимост от често движение придружено от неспособност за седене или спокойно стоене. На-вероятно е това да се случи в първите няколко седмици от лечението. При пациентите, при които настъпват тези симптоми покачването на дозата може да бъде вредно.

Мания/хипомания

Мания/хипомания могат да настъпят при малък брой пациенти с нарушения на настроението, ако получават антидепресанти, включително венлафаксин.

В хода на предмаркетинговите проучвания мания или хипомания се активират при 0.2% от пациентите, които приемат венлафаксин по повод социално тревожно разстройство. Както и другите антидепресанти, венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания.

При лечение на депресивна фаза на манийно-депресивна психоза, тя може да премине в манийна фаза.

Конвулсии

Конвулсии настъпват много рядко. Както при другите антидепресанти, е необходимо внимателно дозиране едновременно с редовно и стриктно проследяване при пациенти с епилепсия и/или органичен мозъчен синдром. В случай, че се извият конвулсии лечението трябва да се преустанови.

Серотонинов синдром:

Поради механизма на действие на венлафаксин и риска от серотонинов синдром, е необходимо повишено внимание, винаги когато приложението на венлафаксин е необходимо да бъде в комбинация с вещества, които повлияват серотонинергичната невротрансмитерна система, напр. триптани, селективни MAO инхибитори (моклобемид, толуксатон), линезолд, SSRI или литий (вж. точка 4.5).

Малигнен невролептичен синдром:

Както и SSRI, венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които вече приемат антипсихотици, тъй като симптоми насочващи към малигнен невролептичен синдром са съобщавани при тази комбинация (вж. точка 4.5):



Мидриаза и тесно-ъгълна глаукома

Във връзка с венлафаксин е съобщавано за мидриаза; поради това пациентите с повишено вътреочно налягане или изложени на риск от тесно-ъгълна глаукома трябва да бъдат стриктно наблюдавани.

Чернодробна и бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се проверят чернодробната и бъбречната функции. При пациенти с чернодробна цироза и пациенти със средно тежка или тежка бъбречна недостатъчност, бъбречният клирънс на венлафаксин и неговите активни метаболити е намален и така полуживота на елиминиране се удължава. Поради това може да е необходимо да се прилага по-ниска доза или да се удължи дозовия интервал. При тези пациенти приложението на венлафаксин трябва да се осъществява с повишено внимание, както е при приложението на другите антидепресанти.

Диабет

При пациентите страдащи от диабет лечението със SSRI/SNRI може да повлияе контрола на кръвната захар. Може да се наложи да се коригира дозата на инсулина и/или пероралните антидиабетни средства.

Хипонатриемия и SIADH

Във връзка с приложението на антидепресанти (включително SSRI), има само едно съобщение за случаи на хипонатриемия, вторична на преходен SIADH (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон). Най-често това настъпва при пациенти в напреднала възраст, пациенти получаващи диуретици или при страдащи от намален воден обем по други причини. В постмаркетингови изследвания са съобщени няколко редки спонтанни съобщения за SIADH по време на приложение на венлафаксин при пациенти в напреднала възраст. Въпреки че съобщените инциденти настъпват по времето на прием на венлафаксин, връзката с лечението с венлафаксин е неизвестна. Съобщени са редки случаи на хипонатриемия свързани с лечение с венлафаксин, обичайно при пациенти в напреднала възраст; състоянието се подобрява при преустановяване на лечението.

Необходимо е повишено внимание, когато венлафаксин се прилага при пациенти в напреднала възраст, особено при пациенти приемащи диуретици или пациенти, които по друга причина имат намаляване на обема течности.

Внимателно дозиране, едновременно с редовно и стриктно проследяване на пациентите е необходимо в случаите на:

- Микционни нарушения (напр. простатна хипертрофия, макар че вероятността за възникване на проблем е много малка, тъй като венлафаксин има слаб антихолинергичен ефект);
- остра тесно-ъгълна глаукома, повишено вътреочно налягане (вероятността за възникване на проблем е малка, тъй като венлафаксин има слаб антихолинергичен ефект);
- ниско или високо артериално налягане;
- сърдечни заболявания, като проводни нарушения, ангина пекторис и скорошен миокарден инфаркт. В тези случаи трябва да се вземат обичайните предпазни мерки и едновременно прилаганите лекарствени средства трябва да бъдат внимателно дозирани.

Сърдечно-съдови заболявания, високо или ниско артериално налягане

В клинични проучвания често се съобщава за дозо-зависимо повишаване на артериалното налягане, особено при пациенти, които получават дневни дози по-високи от 200 mg. Трайното покачване на артериалното налягане би могло да има неприятни последствия. Поради това при пациентите, които получават венлафаксин се препоръчва измерване на артериалното налягане. При пациенти, при които има трайно повишаване на артериалното налягане (тежка неконтролирана хипертония) по време на приема на венлафаксин трябва да се обмисли понижаване на дозата или преустановяване на лечението. Може да настъпи повишаване на сърдечната честота, особено при високите дози. Необходимо е повишено внимание при



пациентите, чието подлежащо състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота.

Наблюдавани са значими промени в контрола на артериалното налягане (хипер- и хипотония) и проводни нарушения, особено при пациенти в напреднала възраст и е съобщавана вероятна връзка между венлафаксин и остра исхемия на миокарда. Поради това венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с остра исхемия на миокарда, остри мозъчно-съдови заболявания или други установени сърдечни заболявания, които могат да повишат риска от камерни аритмии.

В хода на клиничните проучвания при пациенти лекувани с венлафаксин значими изменения в PR, QRS или QTc интервалите се наблюдават рядко.

Хиперхолестеролемия

При пациенти на венлафаксин, които получават лечение за срок от поне 3 месеца в плацебо-контролирани, дългосрочни проучвания може да настъпи клинично значимо повишаване в стойностите на серумния холестерол. В хода на дългосрочно лечение трябва да се обърне внимание на серумните нива на холестерола.

В случай, че настъпи хиперхолестеролемия трябва да се обсъди лечение на състоянието или преминаване на друг антидепресивен лекарствен продукт.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст са по-чувствителни към антидепресанти. Необходимо е повишено внимание при повишаване на дозата (вж. точка 4.2).

Риск от кървене

Пациентите приемачи венлафаксин може да имат повишен риск от кървене на кожата или лигавиците. Както и другите субстанции, които инхибират обратното захващане на серотонина, венлафаксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат склонност към такъв вид кървене.

Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с Венлафаксин XR

Симптомите на отнемане при преустановяване на лечението са чести, особено ако преустановяването е внезапно (вж. точка 4.8).

Риска от симптоми на отнемане може да се повлияе от няколко фактори, включващи лечебния период и дозата, а също така и темпа на понижаване на дозата. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, нарушения на сетивността (включително парестезии), нарушения на съня (включително безсъние и ярки сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. Като цяло тези симптоми са леко до умерено изразени; при някои пациенти, обаче, могат да бъдат тежко изразени. Те обичайно настъпват в първите няколко дни от преустановяване на лечението, има обаче много редки съобщения за подобни симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали една доза. Като цяло тези симптоми са самоограничавачи се и обичайно отшумяват в рамките на 2 седмици, макар че при някои пациенти могат да са продължителни (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва, лечението с Венлафаксин XR да се преустанови постепенно при преустановяване на лечението за период от няколко седмици или месеци, в съответствие с нуждите на пациента (вж. "Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с Венлафаксин XR", точка 4.2).

Венлафаксин XR 75 mg:

Помощното вещество оцветител жълто-оранжево FCF (E110) включено в обвивката на капсулите може да предизвика алергични реакции.

Тъй като капсулите съдържат захароза пациентите с редки вродени проблеми като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Венлафаксин XR 150 mg:

Помощното вещество оцветител жълто-оранжево FCF (E110) включено в обвивката на капсулите може да предизвика алергични реакции.



Тъй като капсулите съдържат захароза пациентите с редки вродени проблеми като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

MAO инхибитори:

Съобщавани са нежелани реакции (някои от които са тежки) в случаите, в които лечението с венлафаксин е започнато бързо след преустановяване на лечението с MAO инхибитори и в случаите, при които лечението с MAO инхибитори се започва бързо след преустановяване на лечението с венлафаксин.

Тези съобщения включват: тремор, миоклонус, изпотяване, гадене, повръщане, топли вълни, световъртеж, невролептичен малигнен синдром като хипертермия, серотонинов синдром, епилептични припадъци и смърт.

При едновременно приложение на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)/ MAO инхибитори са съобщавани следните нежелани реакции: хипертермия, мускулна ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с бързи промени на виталните показатели, промени в съзнанието (включително екстремна възбуда прогресираща до делир и кома) и прояви наподобяващи невролептичен малигнен синдром.

В светлината на тези реакции и тежките (понякога фатални) взаимодействия, които са съобщени в хода на едновременно приложение – или в резултат на незабавно последователно приложение на MAO инхибитор или други антидепресанти с фармакологични свойства сходни на тези на венлафаксин, венлафаксин не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитор или в рамките на 14 дни след преустановяване на лечението с MAO инхибитор. След преустановяване на лечението с венлафаксин трябва да отминат поне 7 дни преди започване на лечение с MAO инхибитор (вж. точка 4.3).

Когато лечение с венлафаксин се започва 14 дни след MAO инхибитор се препоръчва да се започне с еднократна дневна доза от 37.5 mg венлафаксин за първите няколко дни.

Посочените по-горе препоръки за специфичните интервали между преустановяване на лечението с MAO инхибитори и започване на лечение с венлафаксин се основават на данни за необратими MAO инхибитори. Необходимият интервал между преустановяване на лечението с моклобемид (обратим MAO инхибитор) и започване на лечението с венлафаксин може да бъде по-малък от 14 дни. Като се вземе в предвид, обаче, риска от нежелани реакции (както е описано по-горе) свързан с MAO инхибитори, трябва да се остави достатъчен период на очистване, когато пациентите преминават от лечение с моклобемид към лечение с венлафаксин. Когато се определя подходящия период на очистване трябва да се вземат в предвид фармакологичните свойства на моклобемид, а също така и клиничната оценка на отделния пациент направена от лекаря.

Активни вещества с риск от серотонинов синдром:

Въз основа на известния механизъм на действие на венлафаксин и на възможността за възникване на серотонинергичен синдром се препоръчва повишено внимание, когато венлафаксин се прилага едновременно с продукти повлияващи трансмитерите на серотонинергичната нервна система напр. триптани, селективни MAO инхибитори (моклобемид, толуксатон) лине-зулид, SSRI или литий (вж. точка 4.4).

Активни вещества с риск от малигнен невролептичен синдром:

Както SSRI, венлафаксин трябва да прилага с повишено внимание при пациенти, които вече получават антипсихотици, тъй като при тази комбинация са съобщавани симптоми насочвани към малигнен невролептичен синдром (вж. точка 4.4).

Алфа и бета-симпатомиметици:

Алфа и бета симпатомиметици (адреналин, норадреналин, допамин) в случай на недостатъчни процедури включващи подкожни и гингивални инжекции могат да причинят нарушения на сърдечния ритъм от камерен произход поради повишаване на сърдечната възбудимост.



Венлафаксин във връзка с алфа и бета симпатомиметици в случай на интравенозно приложение може да причини пароксизмална хипертония с възможни нарушения в сърдечната честота (инхибиране на навлизането на симпатомиметичния лекарствен продукт към симпатикусовите фибри).

Жълт кантарион:

Съпътстващото приложение на венлафаксин с продукти съдържащи жълт кантарион може да доведе до усиление на серотонинергичната ефективност с по-голяма честота на нежеланите реакции.

Електроконвулсивна терапия:

Клиничният опит от едновременното приложение на венлафаксин и електроконвулсивна терапия (ЕКТ) е малък. Тъй като при едновременното приложение на SSRI антидепресанти се съобщава за удължена гърчова активност се препоръчва повишено внимание.

Алкохол:

Фармакокинетичните профили на венлафаксин, ОДВ и етанол не се повлияват, когато етанол (0.5 g/kg, еднократно дневно) се прилага на здрави доброволци. Венлафаксин е показал, че не усилюва нарушаването на умствените и двигателните умения причинено от етанола. Както при всички ЦНС-активни вещества, обаче, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не използват алкохол в комбинация с венлафаксин.

Антикоагуланти:

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) с антикоагуланти (НСПВС, производни на салициловата киселина, тиклопидин и т.н.) или други лекарствени продукти, които могат да повишат риска от кървене. Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушения в кръвосъсирването.

Лекарствени продукти за понижаване на телесното тегло:

Ефикасността и безопасността на лечението с венлафаксин, прилаган едновременно с препарати за понижаване на телесното тегло, включително фентермин не е изследвана. Едновременното приложение на венлафаксин хидрохлорид с препарати за понижаване на телесното тегло не се препоръчва. Венлафаксин хидрохлорид не е показан за понижаване на телесното тегло както самостоятелно, така и в комбинация с други продукти.

Клозапин:

След прибавяне на венлафаксин има съобщения за повишени нива на клозапин и временна асоциация с нежелани реакции, включително гърчове.

Варфарин:

Съобщава се за усиление на антикоагулантните ефекти, включващо удължаване на протромбиновото време (PT), парциалното тромбoplastиново време или international normalized ratio (INR) при пациенти приемащи варфарин, след прибавяне на венлафаксин.

Литий и диазепам:

Фармакокинетичните свойства на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин (ОДВ) не се повлияват, когато на здрави лица се прилага венлафаксин (приложен в дозов режим от 50 mg на всеки 8 часа) заедно с диазепам (еднократна доза от 10 mg) или литий (еднократна доза от 600 mg). Приложението на венлафаксин няма ефект върху психомоторните и психометричните ефекти индуцирани от лития.

Получени са съобщения относно взаимодействие между лития и венлафаксин, което води до повишени нива на лития.

Циметидин:

Циметидин инхибира метаболизма на първо преминаване на венлафаксин, но няма значим ефект върху образуването или елиминирането на О-дезметилвенлафаксин (ОДВ), което е



представен в много по-високи количества в системната циркулация. Поради това изглежда, че не е необходимо коригиране на дозата, когато венлафаксин се прилага едновременно с циметидин. При пациенти в напреднала възраст или пациенти с чернодробна дисфункция е възможно това взаимодействие да е по-изразено и при тези пациенти е показано клинично проследяване, когато венлафаксин се прилага едновременно с циметидин.

Рисперидон:

При едновременно приложение на венлафаксин и рисперидон, венлафаксин повишава AUC (+32%) на рисперидон и понижава CL/F (-38%), докато AUC на 9-хидроксирисперидон и активната част (рисперидон и 9-ОН-рисперидон) не се променя значимо.

Индинавир:

Фармакокинетично проучване с индинавир показва 28% понижаване на AUC и 36% понижване на C_{max} за индинавир. Индинавир не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин и ОДВ. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

Халоперидол:

Венлафаксин, когато се прилага в условия на равновесно състояние, инхибира общия клирънс на перорална доза халоперидол, което води до повишаване AUC на халоперидола. В допълнение, C_{max} на халоперидола се повишава, когато се прилага едновременно с венлафаксин, докато стойностите на полуживота на елиминиране ($t_{1/2}$) не се променят. Механизмът обясняващ тези данни не е известен.

Имипрамин:

Имипрамин частично инхибира CYP2D6-медираното образуване на О-дезметилвенлафаксин. Общата концентрация на двете активни вещества, обаче, (венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин (ОДВ)) не се повлиява от едновременното приложение на имипрамин и поради това не е необходимо коригиране на дозата. Фармакокинетичните свойства на имипрамин и 2-ОН-имипрамин не се повлияват от венлафаксин. AUC, C_{max} и C_{min} на дезипрамин, обаче, се повишават с приблизително 35% при наличие на венлафаксин. Налице е 2.5 – 4.5 пъти повишаване на AUC на 2-ОН-дезипрамин.

Ретроспективна оценка на пациенти, които в клинични проучвания са приемали едновременно венлафаксин и антихипертензивни или противодиабетни лекарствени продукти, не дава данни, които да насочат към каквато и да било несъвместимост между лечението с венлафаксин и лечение с тези препарати.

Не са провеждани клинични проучвания по отношение на ефекта от използването на комбинации включващи венлафаксин и други антидепресанти.

Активни вещества, които инхибират CYP2D6 и CYP3A4:

Основните пътища на елиминиране на венлафаксин са посредством CYP2D6 и CYP3A4. Венлафаксин първично се метаболизира в черния дроб от изоензима CYP2D6 до О-дезметилвенлафаксин и от изоензим CYP3A3/4 до N-дезметилвенлафаксин. Въз основа на фармакокинетичния профил на венлафаксин при пациенти, които едновременно приемат CYP2D6 инхибитор, при тези пациенти не е необходимо коригиране на дозата. Не са изследвани взаимодействията в хода на едновременното приложение на венлафаксин с CYP2D6 и CYP3A4 инхибитори (двата най-важни пътя на елиминиране). Въпреки че CYP3A4 е по-слабо застъпен механизъм в сравнение с CYP2D6 в метаболизма на венлафаксин е налице възможност за клинично значимо лекарствено взаимодействие между инхибитори на CYP3A4 медирания метаболизъм и венлафаксин и това може да доведе до повишаване на плазмените нива на венлафаксин при лоши метаболитори на CYP2D6 (7 % от популацията в Европа). Поради това, мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, еритромицин, циметидин, верапамил) или лекарствени комбинации, които инхибират и CYP3A4 и CYP2D6 трябва да се прилагат едновременно с венлафаксин само при стриктни показания.



Фармакокинетично проучване показва повишени нива на AUC (+36%) при екстензивни метаболитори на CYP2D6, докато много големи покачвания (до около 200%) на AUC се наблюдават при някои лица, които са лоши метаболитори на CYP2D6.

Активни вещества, които се метаболизират от цитохром P450:

In vitro и/или *in vivo* проучвания показват, че венлафаксин е сравнително слаб инхибитор на CYP2D6 и че венлафаксин не инхибира CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4.

Свързването с плазмените протеини на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин е 27% и 30% съответно. Поради това взаимодействия произлизащи от свързването на венлафаксин и неговия основен метаболит с плазмените протеини са малко вероятни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни за употребата на венлафаксин при бременни жени. Ограниченият опит до сега не предполага никакъв повишен риск от вродени аномалии или каквито и да било други нежелани реакции върху бременността или нероденото дете. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Когато венлафаксин се прилага за дълъг период преди раждането трябва да се имат в симптоми на отнемане у новороденото. Венлафаксин не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Лактация:

Венлафаксин и активният му метаболит се екскретират в кърмата. Ефектът върху новороденото не е ясен. Поради това трябва да се вземе решение относно това дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с венлафаксин, като се вземе в предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с венлафаксин за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Венлафаксин оказва слабо до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Всички психоактивни лекарствени продукти могат да нарушат преценката, мисленето или двигателните способности. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват рискови машини – включително моторни превозни средства – докато не се уверят, че лечението не предизвиква такива нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациентите с депресия имат много симптоми, които се свързват с (или се отнасят до) клиничното състояние на заболяването. Поради това понякога е трудно да се определи, дали наблюдаваните симптоми са резултат на самото заболяване или на нежелана лекарствена реакция спрямо лекарството.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Следващите нежелани реакции се разделят в следващите категории:

Много чести:	≥/10
Чести:	≥/100 до <1/10
Нечести:	≥/1 000 до <1/100
Редки:	≥/10 000 до <1/1 000



Много редки: <1/10 000, неизвестно (не може да бъде определена от наличните данни)

Изследвания:

Редки: удължено време на кървене.

Сърдечни нарушения:

Нечести: аритмии (включително тахикардия).

Много редки: удължаване на QT-интервала и QRS комплекса, камерно мъждене, камерна тахикардия (включително torsade de pointes), сърдечна декомпенсация, сърдечна недостатъчност.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести: екхимози, лигавично кървене.

Редки: удължено време на кървене, тромбоцитопения.

Много редки: кръвни дискразии (включително агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения)

Нарушения на нервната система:

Чести: сънливост, замаяност, главоболие, повишен мускулен тонус, парестезии, тремор.

Нечести: миоклонус.

Редки: припадъци, малигнен невролептичен синдром (МНС), серотонинов синдром.

Много редки: екстрапирамидна симптоматика (включително дистония и дискинезия), тардивна дискинезия.

Нарушения на окото:

Чести: нарушения на акомодацията, мидриаза, променено зрение.

Много редки: тесно-ъгълна глаукома, остра глаукома.

Нарушения на ухото и вътрешното ухо:

Нечести: тинитус

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: прозяване.

Много редки: еозинофилна пневмония със симптоми на задух, болка в гърдите.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: намален апетит, запек, гадене, повръщане, сухота в устата

Нечести: нарушени вкусови усещания, скърцане със зъби, диария.

Много редки: панкреатит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: нарушения в уринирането (чести позиви за уриниране).

Нечести: ретенция на урина.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: изпотяване (включително нощно изпотяване)

Нечести: дерматит, реакции на фоточувствителност, обрив, алоpecia.

Много редки: erythema multiforme, синдром на Stevens Johnson, дразнене, сърбеж, уртикария.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки: рабдомиолиза.

Нарушения на ендокринната система:



Много редки: повишени нива на пролактин.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: повишаване на серумния холестерол (свързано е с дългосрочно лечение и вероятно с приложение на високи дози), понижаване на телесното тегло,
Нечести: хипонатриемия, повишаване на телесното тегло.
Редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

Съдови нарушения:

Чести: хипертония, вазодилатация (най-често топли вълни), екхимози, кървене от лигавиците.
Нечести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп.
Редки: кръвоизливи (включително мозъчни кръвоизливи), гастроинтестинално кървене.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/ умора.

Нарушения на имунната система:

Нечести: реакция на фоточувствителност.
Много редки: анафилаксия.

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: променени чернодробни функционални изследвания.
Редки: хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Чести: нарушения на еякулацията/оргазма (мъже), аноргазмия, еректилна дисфункция, понижено либидо.
Нечести: нарушения на оргазма (жени), менорагия.

Психични нарушения:

Чести: патологични сънища, безсъние, нервност, седация.
Нечести: възбуда, апатия, халюцинации.
Редки: манийни реакции и психомоторно безпокойство/акатизия (вж. точка 4.4).
Много редки: делир.
Неизвестна честота: суицидни мисли и суицидно поведение.

Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са съобщавани в хода на лечение с Венлафаксин XR или рано след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Следващите реакции са съобщени в постмаркетингово проучване:

Сърдечно-съдови нарушения: сърдечна недостатъчност, аритмии, гръдна болка.
Респираторни нарушения: интерстициална пневмония.
Стомашно-чревни нарушения: панкреатит.
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи: хеморагии (включително мозъчни хеморагии), кръвни дискразии (включително агранулоцитоза, апластична анемия, неутропения и панцитопения).
Психични: възбуда, делир.

Нещо повече, съобщени са също така следващите нежелани реакции:

Общи нарушения: главоболие, коремна болка, болка в гърба, грипоподобен синдром, болка, инфекции.
Респираторни нарушения: фарингит, ринит, синусит.



Въпреки, че тези съобщени инциденти настъпват в хода на лечението с венлафаксин, няма установена причинна връзка с Венлафаксин XR.

Симптоми на отнемане наблюдавани при преустановяване на лечението със SSRI

Преустановяването на лечението с венлафаксин (особено когато става рязко) често води до симптоми на отнемане. Замаяност, нарушения на сетивността (включително парестезии), нарушения на съня (включително безсъние и ярки сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните реакции. Тези симптоми като цяло са леко до умерено изразени, при някои пациенти, обаче, тези симптоми могат да бъдат изразени и/или да персистират за дълго време. Следователно, когато лечението с венлафаксин вече не е необходимо, се препоръчва постепенно да се намалява дозата при спиране на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.9 Предозиране

Има постмаркетингови съобщения за предозиране с венлафаксин с фатален край, особено в комбинация с алкохол и/или други лекарствени продукти.

Симптоми

Симптомите съобщени след предозирането включват промени в степента на съзнание (от сомнолентност до кома), но също така възбуда, стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане и диария, тремор, (лека) хипертония и тахикардия. Съобщавани са изменения в електрокардиограмата (удължаване на QT интервала, бедрен блок, разширяване на QRS), синусова и камерна тахикардия, брадикардия, хипотония, епилептични припадъци, световъртеж и кома.

Лечение

Подсигурете проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация.

Лечението се състои в мерки за намаляване на абсорбцията (като стомашна промивка в случай, че се проведе скоро след поглъщането на големи количества или приложение на активен въглен в комбинация с натриев сулфат) и последващото лечение е симптоматично. Провокирането на повръщане не се препоръчва при положение, че има риск от аспирация. Препоръчва се стриктно мониториране на сърдечния ритъм и виталните показатели. Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин не се отстраняват посредством диализа. Няма известен специфичен антидот на венлафаксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти
АТС код: N06AX16

Венлафаксин е структурно нов антидепресант, който химически не е свързан с трицикличните, тетрацикличните или другите налични антидепресанти.

Предклиничните проучвания са показали, че венлафаксин и неговия главен метаболит- ОДВ, са мощни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина. Венлафаксин също така по-слабо инхибира обратното захващане на допамина.

Проучванията при животни показват, че трицикличните антидепресанти могат да редуцират β -адренергичния отговор след хронично приложение. За разлика от това венлафаксин и ОДВ понижават β -адренергичния отговор както след остро (единична доза) така и след хронично приложение. Клиничната значимост на този ефект все още не е известна. Венлафаксин и неговия главен метаболит изглеждат да са с еднаква сила по отношение на тяхното цялостно въздействие върху обратното захващане на невротрансмитерите.



Венлафаксин на практика не притежава афинитет към мозъчните мускаринови холинергични, H1-хистаминергични и α 1-адренергични рецептори на плъх *in vitro*. Венлафаксин не притежава моноаминооксидазно (MAO) инхибираща активност.

Големи депресивни епизоди

В едно клинично проучване, амбулаторни пациенти – с анамнеза за рецидивираща депресия, които са отговорили на лечение с венлафаксин за 8 седмици и са запазили подобрението в хода на първоначалната 6-месечна открита терапевтична фаза – са разпределени на случаен принцип спрямо поддържаща терапия с венлафаксин или плацебо за 12 месеца. Значимо по-малко пациенти приемащи венлафаксин имат какъвто и да било рецидив на депресивни симптоми в сравнение с приемащите плацебо.

Генерализирано тревожно разстройство

Ефикасността на венлафаксин като лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) е установена в две 8-седмични, плацебо-контролиран, с фиксирана доза проучвания при възрастни амбулаторни пациенти отговарящи на DSM-IV критериите за ГТР. Дозите варират от 37.5 mg до 225 mg/дневно.

Социално тревожно разстройство (социална фобия)

Ефикасността на венлафаксин е изследвана при пациенти изпълващи DSM-IV критериите за социално тревожно разстройство. В четири 12-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с паралелна група проучвания, венлафаксин е по-ефективен от плацебо в Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). Дозите варират от 75 до 225 mg/дневно.

Паническо разстройство

Ефикасността на венлафаксин е оценена в четири двойно-слепи, 10-12-седмични, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания, които са проведени при възрастни амбулаторни пациенти изпълващи DSM-IV критериите за паническо разстройство, с или без агорафобия. Пациентите са получавали дози вариращи от 75 до 225 mg/дневно.

Ефикасност се демонстрира в две от четирите проучвания. В едно от тези проучвания, 58% от пациентите получаващи лечение с венлафаксин нямат панически атаки в сравнение с 34% от пациентите получаващи плацебо. Във второ проучване тези проценти са 67% за групата с венлафаксин и 47% за рамото с плацебо.

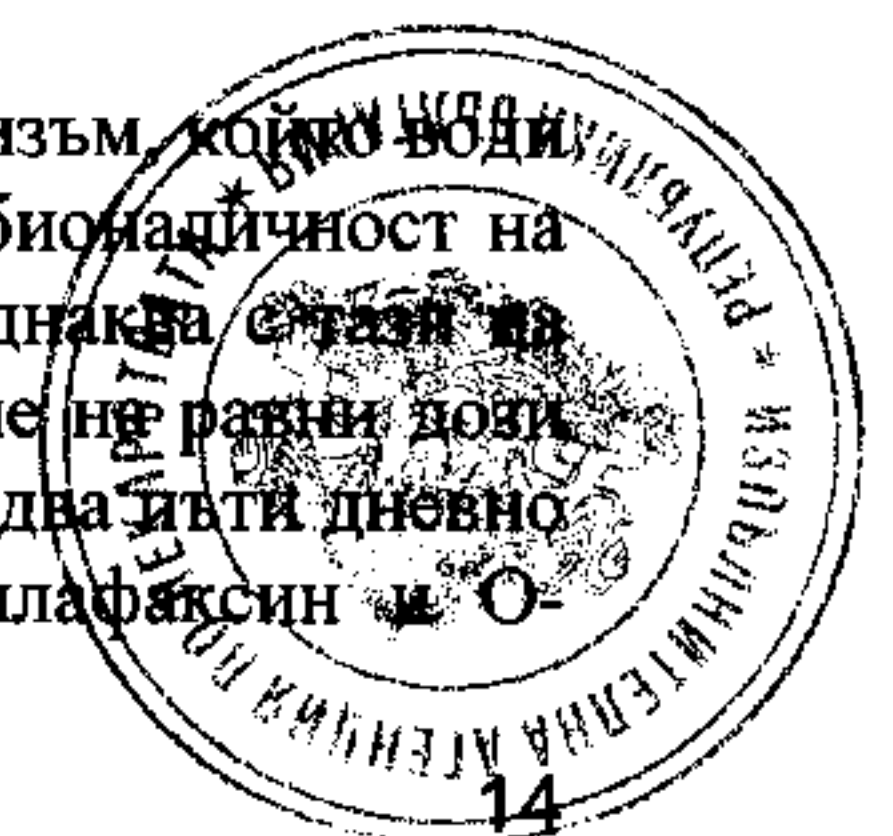
В едно дългосрочно проучване, възрастни амбулаторни пациенти изпълващи критериите на DSM-IV за паническо разстройство и които са отговори на венлафаксин (75 до 225 mg/дневно) в хода на 12-седмично с открита фаза проучване са разпределени на случаен принцип спрямо продължаване на лечението със същата доза венлафаксин или преминават на плацебо, така че пациентите да могат да бъдат наблюдавани за белези на рецидив в хода на 6-месечна, двойно-сляпа фаза.

Рецидив по време на двойно-сляпата фаза се дефинира като наличие на 2 или повече панически атаки с всички асоциирани симптоми седмично в две последователни седмици или преустановяване на лечението поради понижена ефикасност. Честотата на рецидиви в последващите 6 месеца е значимо по-малка при пациентите, които продължават да получават лечение с венлафаксин (75, 150 или 225 mg/дневно), когато се сравни с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Венлафаксин се абсорбира почти напълно и се подлага на екстензивен метаболизъм, който води до образуване на активния метаболит О-дезметилвенлафаксин. Абсолютната бионаличност на венлафаксин, когато се прилага като капсули с удължено освобождаване, е еднаква с тази на формата с незабавно освобождаване: приблизително 40-45%. След приложение на равни дози венлафаксин (под формата на таблетки с незабавно освобождаване приложени два пъти дневно или капсули с удължено освобождаване еднократно дневно), AUC на венлафаксин и О-



дезметилвенлафаксин е еднаква. След приложение на капсули с удължено освобождаване пикови плазмени концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се достигат в рамките на 6 и 9 часа приблизително. Пиковите концентрации на венлафаксин са по-ниски и флукуацията в плазмените концентрации е малко по-малка отколкото приложението на форма с незабавно освобождаване.

Разпределение:

Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се свързват с плазмените протеини в приблизително 27 % и 30 %.

Метаболизъм:

След абсорбция венлафаксин се подлага на екстензивен first-pass метаболизъм в черния дроб. Главният метаболит на венлафаксин е О-дезметилвенлафаксин. Венлафаксин, обаче, също се метаболизира до N-дезметилвенлафаксин, N2O-дидезметилвенлафаксин и други по-незначими метаболити. In vitro проучвания показват, че образуването на О-дезметилвенлафаксин се катализира от CYP2D6 и че образуването на N-дезметилвенлафаксин се катализира от CYP3A3/4.

CYP2D6-медириания метаболизъм няма връзка с дозата на венлафаксин при лоши и добри метаболизатори. В двете групи общата експозиция спрямо активните вещества (венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин) е еднаква.

Екскреция:

Венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин основно се екскретират през бъбреците. Приблизително 87% от еднократна доза венлафаксин се установява в урината в рамките на 48 часа като непроменен венлафаксин, неконюгиран О-дезметилвенлафаксин, конюгиран О-дезметилвенлафаксин или други незначими метаболити.

Многократно дозиране:

При повтарящо се перорално дозиране равновесни концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин се достигат в рамките на 3 дни. В рамките на дозовия интервал 75 – 450 mg/дневно, венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин имат линейна кинетика.

В хода на хронично приложение при здрави доброволци не се наблюдава неочаквано акумулиране.

Взаимодействие с храна и специфични групи пациенти:

Приложението на венлафаксин с храна няма ефект върху абсорбцията на венлафаксин или върху последващото образуване на О-дезметилвенлафаксин.

Пола и възрастта на лицата няма значим ефект върху фармакокинетиката на венлафаксин. При пациенти на възраст над 60 години се наблюдава 20% редукция в клирънса на О-дезметилвенлафаксин; това вероятно е причинено от нарушена бъбречна функция, което често се случва с остаряването.

При някои пациенти с компенсирана чернодробна цироза, фармакокинетиката и на венлафаксин и на О-дезметилвенлафаксин е значимо нарушена. Понижаване на метаболизма на венлафаксин и на елиминирането на О-дезметилвенлафаксин води до по-високи плазмени концентрации на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин.

При пациенти с умерено до тежко изразена бъбречна дисфункция общия клирънс на венлафаксин и О-дезметилвенлафаксин е понижен и полуживотът е удължен. Редукцията на общия клирънс е най-изразена при пациенти с креатининов клирънс от < 30 ml/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за хронична токсичност на венлафаксин доминират ЦНС ефекти.



Венлафаксин и неговия главен метаболит при хора не показват мутагенност при широк диапазон *in vitro* и *in vivo* изследвания. Дългосрочните проучвания при плъхове и мишки не разкриват данни за карциногенеза. В проучвания за репродуктивна токсичност при зайци и плъхове не се установяват тератогенни, но се наблюдават ембриотоксични ефекти при плъхове. Понижаване на феталното тегло и увеличаване на мъртвите раждания и смърт на новородените се установяват при нива на дозите малко по-високи от максималните дневни дози при хора. *In vitro* в микромолярни концентрации се наблюдава частична блокада на сърдечните натриеви канали. Не е ясна връзката между изявата на аритмия и камерно мъждене след предозиране или инхибиране на метаболизма на венлафаксин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Венлафаксин XR 75 mg:

Съставки на капсулата:

Захарни сфери (съдържат захароза)

Етилцелулоза (E462)

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Дибутил себакат

Олеинова киселина

Силициев диоксид, колоидален, безводен.

Обвивка на капсулата:

Желатин

Натриев лаурилсулфат

Оцветители:

Жълто-оранжево FCF (E110)

Хинолиново жълто (E104)

Титанов диоксид (E171).

Венлафаксин XR 150 mg:

Съставки на капсулата:

Захарни сфери (съдържат захароза)

Етилцелулоза (E462)

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза (E464)

Талк (E553b)

Дибутил себакат

Олеинова киселина

Силициев диоксид, колоидален, безводе.

Обвивка на капсулата:

желатин

натриев лаурилсулфат

оцветители:

жълто-оранжево FCF (E110)

хинолиново жълто (E104)

синьо (E131)

титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

20, 28, 30, 50, 98 и 100 капсули опаковани в блистери (PVC/ алуминий).

50 и 100 капсули в HDPE бутилка с HDPE капачка на винт и сашети гел силициев диоксид (за премахване на влагата).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2008

