

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPREVIX - οδηγίες από το THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPREVIX 37,5 mg καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά
DEPREVIX 75 mg καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά
DEPREVIX 150 mg καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

DEPREVIX 37,5 mg/cap:

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 42,43 mg υδροχλωρικής βενλαφαξίνης που ισοδυναμεί με 37,5 mg ελεύθερης βάσης βενλαφαξίνης.

DEPREVIX 75 mg/cap:

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 84,86 mg υδροχλωρικής βενλαφαξίνης που ισοδυναμεί με 75 mg ελεύθερης βάσης βενλαφαξίνης.

DEPREVIX 150 mg/cap:

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 169,71 mg υδροχλωρικής βενλαφαξίνης που ισοδυναμεί με 150 mg ελεύθερης βάσης βενλαφαξίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Το DEPREVIX 37,5 mg/cap περιέχει 0,76 mg νατρίου ανά καψάκιο.

Το DEPREVIX 75 mg/cap περιέχει 1,51 mg νατρίου ανά καψάκιο.

Το DEPREVIX 150 mg/cap περιέχει 3,03 mg νατρίου ανά καψάκιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό.

DEPREVIX 37,5 mg:

Λευκά, αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης, μεγέθους '0', που περιέχουν ένα στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο δισκίο.

DEPREVIX 75 mg:

Λευκόσαρκα, αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης, μεγέθους '0', που περιέχουν δύο στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα δισκία.

DEPREVIX 150 mg:

Πορφυρά αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης, μεγέθους '00' που περιέχουν τρία στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Για την πρόληψη της επανεμφάνισης επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

Θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής.

Θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής.

Θεραπεία της διαταραχής πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από αυξήσεις στη δόση μέχρι τη μέγιστη δόση των 375 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο. Εάν η σοβαρότητα του συμπτώματος το δικαιολογεί κλινικά, αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνουν σε πιο συχνά διαστήματα, που δεν είναι όμως μικρότερα των 4 ημερών.

Εξαιτίας του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη δόση, οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να διατηρείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα. Μπορεί να είναι, επίσης, κατάλληλη η μακροχρόνια θεραπεία για την πρόληψη της επανεμφάνισης των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της επανεμφάνισης των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης είναι η ίδια με αυτή που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια του υπάρχοντος επεισοδίου.

Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον έξι μήνες μετά από την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από αυξήσεις στη δόση μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

Εξαιτίας του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη δόση, οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να διατηρείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση της βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι υψηλότερες δόσεις θα οδηγήσουν σε επιπρόσθετο όφελος.

Ωστόσο, σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να απαιτούνται αυξήσεις μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

Εξαιτίας του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη δόση, οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να διατηρείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Διαταραχή πανικού

Συνιστάται η δόση των 37,5 mg/ημέρα βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης να χορηγηθεί επί 7 ημέρες. Μετά, η δοσολογία θα πρέπει να αυξηθεί στα 75 mg/ημέρα. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από αυξήσεις στη δόση μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

Εξαιτίας του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη δόση, οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να διατηρείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή στη δόση της βενλαφαξίνης με βάση την ηλικία των ασθενών μόνο. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή κατά την αντιμετώπιση των ηλικιωμένων (π.χ. εξαιτίας της πιθανότητας νεφρικής δυσλειτουργίας, της δυνατότητας μεταβολών της ευαισθησίας και συγγένειας του νευροδιαβιβαστή που επέρχεται με την ηλικία). Πρέπει πάντοτε να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν απαιτείται αύξηση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση της βενλαφαξίνης σε παιδιά και εφήβους.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή απέτυχαν να αποδείξουν αποτελεσματικότητα και δεν υποστηρίζουν τη χρήση της βενλαφαξίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βενλαφαξίνης για άλλες ενδείξεις σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, γενικώς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης κατά 50%. Ωστόσο, λόγω της διακύμανσης της κάθαρσης μεταξύ των ατόμων, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Το ενδεχόμενο όφελος πρέπει να υπολογίζεται έναντι του κινδύνου στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Αν και δεν χρειάζεται αλλαγή της δοσολογίας σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 30-70 ml/min, συνιστάται προσοχή. Σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Εξαιτίας της διακύμανσης της κάθαρσης μεταξύ των ατόμων σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

Συμπτώματα στέρησης που εμφανίζονται με τη διακοπή της βενλαφαξίνης

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαξίνη, η δόση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία για μια περίοδο τουλάχιστον μιας με δύο εβδομάδων, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος

των συμπτωμάτων εκ διακοπής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανισθούν μη ανεκτά συμπτώματα ως επακόλουθο της μείωσης της δόσης ή της διακοπής της θεραπείας, μπορεί να επαναληφθεί η προηγούμενος συνταγογραφούμενη δόση. Επομένως, ο γιατρός μπορεί να συνεχίζει τη μείωση της δόσης αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης με τροφή, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρού και δεν πρέπει να διαιρούνται, να θρυμματίζονται, να μασιόνται ή να διαλύονται.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δισκία άμεσης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης μπορούν να αλλάξουν σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης στην πλησιέστερη ισοδύναμη ημερήσια δοσολογία. Για παράδειγμα, τα δισκία βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης 37,5 mg δύο φορές ημερησίως μπορούν να αλλάξουν σε καψάκια βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 75 mg μία φορά ημερησίως. Μπορεί να απαιτηθούν εξατομικεύσεις στη ρύθμιση της δοσολογίας.

Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης περιέχουν σφαιρίδια, τα οποία αποδεσμεύουν αργά τη δραστική ουσία μέσα στο πεπτικό σύστημα. Το αδιάλυτο τμήμα αυτών των σφαιριδίων αποβάλλεται και μπορεί να εμφανισθεί στα κόπρανα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου σεροτονίνης με συμπτώματα όπως διέγερση, τρόμο και υπερθερμία. Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να παρέλθουν τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο αναστολέα της ΜΑΟ.

Η βενλαφαζίνη πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με μη αναστρέψιμο αναστολέα ΜΑΟ (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία /σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες η βενλαφαζίνη συνταγογραφείται μπορεί, επίσης, να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, θα πρέπει να λαμβάνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές

διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Η στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιεσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση συμπεριφορών που σχετίζονται με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης χρονικής διάρκειας δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαζίνη μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (συμπεριλαμβανομένων των τριπτανών, των SSRIs, των SNRIs, των αμφεταμινών, του λιθίου, της σιμπουτραμίνης, του St. John's wort [*Hypericum perforatum*] (βαλσαμόχορτο), της φαιτανύλης και των αναλόγων της, της τραμαδόλης, της δεξτρομεθορφάνης, της ταπενταδόλης, της πεθιδίνης, της μεθαδόνης και της πενταζοσίνης), με φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς MAO, π.χ. μπλε του μεθυλενίου), με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ντοπαμινικούς ανταγωνιστές (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη νοητική κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αστάθεια από το αυτόνομο (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή πίεση αίματος, υπερθερμία), διαταραχές της νευρομυϊκής λειτουργίας (π.χ. αύξηση αντανακλαστικών, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος, διάρροια).

Το σύνδρομο σεροτονίνης στην πιο σοβαρή μορφή του μπορεί να μιμείται το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, το οποίο περιλαμβάνει υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια από το αυτόνομο με πιθανή ταχεία διακύμανση των ζωτικών σημείων και μεταβολές της διανοητικής κατάστασης.

Αν η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαζίνη και άλλους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τα σεροτονινεργικά και/ή τα ντοπαμινεργικά συστήματα νευροδιαβίβασης δικαιολογείται κλινικά, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τις αυξήσεις των δόσεων.

Η ταυτόχρονη χρήση βενλαφαζίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δε συνιστάται.

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Μπορεί να παρατηρηθεί μυδρίαση, που σχετίζεται με τη βενλαφαζίνη. Συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή ασθενείς σε κίνδυνο για οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Αρτηριακή πίεση

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης έχουν αναφερθεί συχνά με βενλαφαζίνη. Σε μερικές περιπτώσεις, σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης χρήζουσας άμεσης αντιμετώπισης, έχει αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υψηλή αρτηριακή πίεση και η προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται πριν την έναρξη της θεραπείας. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται περιοδικά, μετά την έναρξη της θεραπείας και μετά από αυξήσεις της δόσης. Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα, τα οποία μπορεί να επιδεινωθούν από αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης, π.χ. σε αυτούς με διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας.

Καρδιακός ρυθμός

Μπορεί να συμβούν αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις. Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς που μπορούν να εμφανίσουν επιδείνωση των υποκείμενων νοσημάτων τους μέσω αυξήσεων του καρδιακού ρυθμού.

Καρδιοπάθεια και κίνδυνος αρρυθμίας

Η βενλαφαζίνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς καρδιοπάθειας. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QTc, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), κοιλιακή ταχυκαρδία και θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες με τη χρήση βενλαφαζίνης, ιδιαίτερα σε υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc/κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου και οφέλους πριν τη συνταγογράφηση της βενλαφαζίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας ή παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 5.1).

Σπασμοί

Μπορεί να παρατηρηθούν σπασμοί με τη θεραπεία βενλαφαζίνης. Όπως και όλα τα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών και οι ενδιαφερόμενοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει σπασμούς.

Υπονατριαιμία

Με τη βενλαφαζίνη μπορεί να παρατηρηθεί υπονατριαιμία και/ή Σύνδρομο Απρόσφορης έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion SIADH). Αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με υποογκαιμία ή αφυδατωμένους ασθενείς. Ηλικιωμένοι, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ασθενείς με υποογκαιμία μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτό το γεγονός.

Μη φυσιολογικές αιμορραγικές εκδηλώσεις

Φάρμακα που αναστέλλουν την πρόσληψη σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Τα αιμορραγικά επεισόδια που σχετίζονται με τη χρήση SSRI και SNRI κυμαίνονταν από εκχυμώσεις, αιματώματα, επιστάξεις και πετέχειες έως γαστρεντερικές και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Όπως και με άλλους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα και αναστολείς αιμοπεταλίων.

Χοληστερόλη στον ορό

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) και διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, αναφέρθηκαν κλινικώς σημαντικές αυξήσεις στη χοληστερόλη του ορού σε 5,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαζίνη και σε 0,0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo). Κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό.

Συγχορήγηση με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαζίνη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, συμπεριλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαζίνης και φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας δεν συνιστάται. Η βενλαφαζίνη δεν ενδείκνυται για μείωση σωματικού βάρους είτε από μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα.

Μανία/υπομανία

Μανία/υπομανία μπορεί να εκδηλωθεί σε μικρό ποσοστό ασθενών με διαταραχές διάθεσης οι οποίοι λάμβαναν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης. Όπως με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής.

Επιθετικότητα

Επιθετικότητα μπορεί να εκδηλωθεί σε μικρό αριθμό ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης. Αυτό αναφέρθηκε στην έναρξη, στις αλλαγές της δόσης και στη διακοπή της θεραπείας.

Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιθετικότητας.

Διακοπή της θεραπείας

Όταν η θεραπεία διακόπτεται παρατηρούνται συχνά τα συμπτώματα στέρησης, ειδικά εάν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στη διακοπή της θεραπείας (σταδιακή μείωση και μετά τη σταδιακή μείωση) εμφανίζονται περίπου στο 31% των ασθενών στους οποίους χορηγείται βενλαφαζίνη και στο 17% των ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων στέρησης μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας, καθώς και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Οι πιο συνηθισμένες αντιδράσεις που αναφέρονται είναι ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος και κεφαλαλγία. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο σε μερικούς ασθενείς μπορεί η ένταση να είναι σε μεγαλύτερο βαθμό. Αυτά συνήθως εκδηλώνονται μέσα στις πρώτες μερικές ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας, αλλά υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές αυτών των συμπτωμάτων σε ασθενείς που έχουν χάσει ακούσια μια δόση. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν μέσα σε 2 εβδομάδες, αν και σε μερικούς ασθενείς τα συμπτώματα αυτά μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως, συνιστάται η βενλαφαζίνη να μειώνεται βαθμιαία όταν διακόπτεται η θεραπεία πάνω από μια περίοδο αρκετών εβδομάδων ή μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2).

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SNRIs.

Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση βενλαφαζίνης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ακαθησίας, χαρακτηριζόμενη από υποκειμενική δυσάρεστη ή δυσχερή ανησυχία και την ανάγκη για συχνή κίνηση, συνοδευόμενη από ανικανότητα να καθίσετε ή να σταθείτε ακίνητοι. Αυτό πιθανόν να συμβεί μέσα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Ξηροστομία

Ξηροστομία αναφέρεται στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τερηδόνας και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της υγιεινής των δοντιών.

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με έναν SSRI ή βενλαφαζίνη μπορεί να μεταβάλλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και/ή των από του στόματος αντιδιαβητικών.

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου – Εργαστηριακών Δοκιμασιών

Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές ανοσολογικές εξετάσεις ούρων για την ανίχνευση της φαινοκυκλιδίνης και της αμφεταμίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη εξειδίκευσης των δοκιμασιών ανίχνευσης. Ενδέχεται να αναμένονται ψευδώς θετικά αποτελέσματα των εξετάσεων για αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με βενλαφαζίνη. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης, όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας, θα διακρίνουν τη βενλαφαζίνη από τη φαινοκυκλιδίνη και την αμφεταμίνη.

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO)

Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO

Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μη αναστρέψιμους, μη εκλεκτικούς αναστολείς της MAO. Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό αναστολέα της MAO. Η βενλαφαζίνη πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό αναστολέα της MAO (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας της MAO-A (μοκλοβεμίδη)

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός βενλαφαζίνης με έναν αναστρέψιμο και εκλεκτικό αναστολέα της MAO, όπως είναι η μοκλοβεμίδη, λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης. Μετά τη θεραπεία με έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO, μια περίοδος απόσυρσης του φαρμάκου μικρότερη των 14 ημερών μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη. Συνιστάται η διακοπή βενλαφαζίνης για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO (λινεζολίδη)

Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας ασθενής αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO και δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με βενλαφαζίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς, οι οποίοι πρόσφατα διέκοψαν τη χρήση ενός αναστολέα της MAO και ξεκίνησαν τη χρήση βενλαφαζίνης ή που πρόσφατα διέκοψαν τη θεραπεία με βενλαφαζίνη πριν την έναρξη της λήψης ενός

αναστολέα της MAO, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές περιελάμβαναν τρόμο, μυοκλονία, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, έξαψη, ζάλη και υπερθερμία με χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, σπασμούς και θάνατο.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (συμπεριλαμβανομένων των τριπτανών, των SSRIs, των SNRIs, των αμφεταμινών, του λιθίου, της σιμπουτραμίνης, του St. John's Wort [*Hypericum perforatum*] (βαλσαμόχορτο), της φαιτανύλης και των αναλόγων της, της τραμαδόλης, της δεξτρομεθορφάνης, της ταπενταδόλης, της πεθιδίνης, της μεθαδόνης και της πενταζοσίνης), με φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς MAO, π.χ. μπλε του μεθυλενίου) ή με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ντοπαμινικούς ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αν δικαιολογείται κλινικά η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαξίνη και έναν SSRI, έναν SNRI ή έναν αγωνιστή του υποδοχέα της σεροτονίνης (τριπτάνη), συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και τις αυξήσεις της δόσης. Η ταυτόχρονη χρήση της βενλαφαξίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ

Ο κίνδυνος της χρήσης της βενλαφαξίνης σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ δεν έχει εκτιμηθεί συστηματικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται βενλαφαξίνη με ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ.

Αιθανόλη

Η χορήγηση βενλαφαξίνης δεν ενίσχυσε τη διαταραχή των νοητικών και κινητικών δεξιοτήτων που προκαλούσε η αιθανόλη. Παρόλα αυτά, όπως με όλες τις ουσίες που επενεργούν στο ΚΝΣ, συνιστάται στους ασθενείς να μη γίνεται κατανάλωση αλκοόλ.

Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT

Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc και/ή των κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία παρατείνουν το διάστημα QTc. Η συγχωρήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σχετικές κατηγορίες περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ia και III (π.χ. κινιδίνη, αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη)
- ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαξίνη)
- ορισμένα μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- ορισμένα αντιισταμινικά
- ορισμένα αντιβιοτικά της κατηγορίας των κινολονών (π.χ. μοξιφλοξασίνη)

Ο παραπάνω κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός και θα πρέπει να αποφεύγονται και άλλα μεμονωμένα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν σημαντικά το διάστημα QT.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη βενλαφαξίνη

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με κετοконаζόλη σε άτομα με εκτεταμένο (EM) και περιορισμένο (PM) δια του CYP2D6 μεταβολισμό, κατέδειξε υψηλότερη AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη) βενλαφαξίνης

(70% και 21% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) και Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνης (33% και 23% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) μετά τη χορήγηση της κετοконаζόλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κετοконаζόλη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελιθρομυκίνη) και της βενλαφαζίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της βενλαφαζίνης και της Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνης. Επομένως, απαιτείται προσοχή αν η θεραπεία του ασθενή περιλαμβάνει συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και της βενλαφαζίνης.

Επίδραση της βενλαφαζίνης σε άλλα φάρμακα

Λίθιο

Κατά τη συγχορήγηση της βενλαφαζίνης με λίθιο μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. Σύνδρομο σεροτονίνης).

Διαζεπάμη

Η βενλαφαζίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διαζεπάμης και του ενεργού μεταβολίτη της, της δυσμεθυλδιαζεπάμης. Η διαζεπάμη δεν φαίνεται να επιδρά στη φαρμακοκινητική είτε της βενλαφαζίνης είτε της Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνης. Είναι άγνωστο εάν υπάρχει φαρμακοκινητική και/ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με άλλες βενζοδιαζεπίνες.

Ιμιπραμίνη

Η βενλαφαζίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ιμιπραμίνης και της 2-OH-ιμιπραμίνης. Υπήρξε μια δόσοεξαρτώμενη αύξηση της AUC της 2-OH-δεσιπραμίνης από 2,5 έως 4,5 φορές όταν η βενλαφαζίνη χορηγήθηκε από 75 mg έως 150 mg ημερησίως. Η ιμιπραμίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της βενλαφαζίνης με την ιμιπραμίνη.

Αλοπεριδόλη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με την αλοπεριδόλη έδειξε ότι η αλοπεριδόλη μειώνει κατά 42% την ολική κάθαρση της από του στόματος χορήγησης, αυξάνει κατά 70% την AUC, αυξάνει κατά 88% τη C_{max} , αλλά δεν προκαλεί καμία μεταβολή στον χρόνο ημιζωής της. Τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αλοπεριδόλης και βενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Ρισπεριδόνη

Η βενλαφαζίνη προκάλεσε αύξηση της AUC της ρισπεριδόνης κατά 50%, αλλά δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ολικής δραστικής ουσίας (ριςπεριδόνη και 9-υδροξυριςπεριδόνη). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Μετοπρολόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση της βενλαφαζίνης και της μετοπρολόλης σε υγιείς εθελοντές σε μια φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης και για τα δύο φάρμακα, οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων μετοπρολόλης στο πλάσμα κατά 30-40% περίπου, χωρίς να μεταβληθούν οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα, της α-υδροξυμετοπρολόλης. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού σε υπέρτασικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή. Η μετοπρολόλη δεν άλλαξε το φαρμακοκινητικό προφίλ της βενλαφαζίνης ή του ενεργού της μεταβολίτη, Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της βενλαφαζίνης με τη μετοπρολόλη.

Ινδιναβίρη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με ινδιναβίρη έδειξε 28% μείωση της AUC και 36% μείωση της C_{max} για την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από Ισοένζυμα του Κυτοχρώματος P450

Μέλετες *in vivo* καταδεικνύουν ότι η βενλαφαζίνη είναι ένας σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η βενλαφαζίνη δεν ανέστειλε το CYP3A4 (αλπραζολάμη και καρβαμαζεπίνη), το CYP1A2 (καφεΐνη) και τα CYP2C9 (τολβουταμίδη) ή CYP2C19 (διαζεπάμη) *in vivo*.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες σε άτομα που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά ενώ ήταν υπό θεραπεία με βενλαφαζίνη. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι αυτές οι κυήσεις ήταν αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης φαρμάκου με βενλαφαζίνη. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης με ορμονικά αντισυλληπτικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της βενλαφαζίνης σε εγκύους γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Η βενλαφαζίνη πρέπει να χορηγείται σε εγκύους γυναίκες μόνο αν τα αναμενόμενα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Όπως και με άλλους αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs/SNRIs), αν η βενλαφαζίνη χρησιμοποιηθεί μέχρι τη γέννηση ή για διάστημα μέχρι λίγο πριν τη γέννηση μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογνά, συμπτώματα από τη διακοπή. Ορισμένα νεογνά που εκτέθηκαν στη βενλαφαζίνη κατά το τέλος του τρίτου τριμήνου ανέπτυξαν επιπλοκές, για τις οποίες απαιτήθηκε η παρεντερική σίτιση, η αναπνευστική υποστήριξη ή η παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να προκύψουν αμέσως μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν υποδείξει ότι η χρήση των SSRIs στην κύηση, ιδιαίτερα στο τέλος της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Παρόλο που σε καμία μελέτη δεν έχει ερευνηθεί η συσχέτιση της PPHN με τη θεραπεία με SNRI, αυτός ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί με τη βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετιζόμενο μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης).

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογέννητα, εάν η μητέρα λάμβανε έναν SSRI/SNRI στο τέλος της κύησης: ευερεθιστότητα, τρόμος, υποτονία, επίμονο κλάμα και δυσκολία στον θηλασμό ή στον ύπνο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι είτε λόγω σεροτονινεργικών επιδράσεων είτε συμπτώματα έκθεσης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές οι επιπλοκές παρατηρούνται αμέσως ή μέσα σε 24 ώρες μετά τον τοκετό.

Θηλασμός

Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνη, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για βρέφη που θηλάζαν και εμφάνισαν κλάμα, ευερεθιστότητα και μη φυσιολογικά πρότυπα ύπνου. Έχουν, επίσης, αναφερθεί συμπτώματα ανάλογα της διακοπής χρήσης βενλαφαζίνης μετά από διακοπή του θηλασμού. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα μωρά που θηλάζουν. Ωστόσο, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί/σταματήσει ο θηλασμός ή θα συνεχισθεί/διακοπεί θεραπεία με βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη του παιδιού από τον θηλασμό και τα οφέλη από τη θεραπεία με βενλαφαζίνη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μία μελέτη κατά την οποία τόσο οι αρσενικοί όσο και οι θηλυκοί αρουραίοι είχαν εκτεθεί σε Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνη παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οποιοδήποτε ψυχοφάρμακο μπορεί να επηρεάσει την κρίση, τη σκέψη και τις κινητικές δεξιότητες. Συνεπώς, κάθε ασθενής που λαμβάνει βενλαφαζίνη πρέπει να είναι προσεκτικός όσον αφορά την ικανότητά

του για οδήγηση ή χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως πολύ συχνές ($>1/10$) σε κλινικές μελέτες ήταν ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία και εφίδρωση (περιλαμβανομένων και των νυκτερινών εφιδρώσεων).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, κατηγορία συχνότητας και φθίνουσα σειρά ιατρικής σοβαρότητας εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1 < 1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ακοκκιοκυττάρωση*, Απλαστική αναμία*, Πανκυτοπενία*, Ουδετεροπενία*	Θρομβοπενία*	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική αντίδραση*		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης*	Προλακτίνη αίματος αυξημένη*	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη		Υπονατρίαμια*		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Συγχυτική κατάσταση*, Αποπροσωποποίηση*, Ανοργασμία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Διέγερση*, Νευρικότητα, Ανώμαλα όνειρα	Ψευδαισθήσεις, Αποπραγματοποίηση,, Ανώμαλος οργασμός, Απάθεια, Μανία, Υπομανία, Τριγμός των οδόντων*	Παραλήρημα*		Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές ^α , Επιθετικότητα ^β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, Κεφαλαλγία *, Καταστολή	Ακαθυσία*, Τρόμος, Παραίσθησία, Δυσγευσία	Συγκοπή, Μυοκλονία, Μη φυσιολογικός συντονισμός*, Διαταραχή ισορροπίας*, Δυσκινησία*	Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS)*, Σύνδρομο Σεροτονίνης*, Σπασμοί, Δυστονία*	Όψιμη δυσκινησία*	

Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης, Διαταραχή της προσαρμογής, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, Μυδρίαση		Γλαύκωμα κλειστής γωνίας*		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές*				Ήλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών*		Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου*, Κοιλιακή ταχυκαρδία*, Κοιλιακή μαρμαρυγή, Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα*		Καρδιομυοπάθεια από στρες (καρδιομυοπάθεια takotsubo)*
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση, Υπόταση*			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια*, Χασμουρητό		Διάμεση πνευμονοπάθεια*, Πνευμονική ηωσινοφιλία*		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, Ξηροστομία, Δυσκοιλιότητα	Έμετος, Διάρροια*	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*	Παγκρεατίτιδα*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές*	Ηπατίτιδα*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία* (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων)*	Εξάνθημα, Κνησμός*	Κνίδωση*, Αγγειοοίδημα*, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Εκχύμωση, Αλωπεκία*	Σύνδρομο Stevens Johnson*, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, Πολύμορφο ερύθημα*		,
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Υπέρταση		Ραβδομυόλυση*		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσκολία στην ούρηση, Κατακράτηση ούρων, Αυξημένη συχνότητα ούρησης*	Ακράτεια ούρων*			

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία*, Μητρορραγία*, Διαταραχές εκσπερμάτισης ^β , Στυτική δυσλειτουργία ^β				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εξασθένιση, Κόπωση, Ρίγη*			Αιμορραγία βλεννογόνου*	
Παρακλινικές εξετάσεις		Σωματικό βάρος μειωμένο, Σωματικό βάρος αυξημένο, Χοληστερόλη αίματος αυξημένη			Χρόνος ροής παρατεταμένος*	

* Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που αναγνωρίστηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

^α Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

^β Βλ. παράγραφο 4.4.

^γ Σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της κεφαλαλγίας ήταν παρόμοια για τη βενλαφαζίνη και το εικονικό φάρμακο.

Διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή της βενλαφαζίνης (ειδικά όταν είναι αιφνίδια) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα στέρησης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (περιλαμβανομένης της αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή ανησυχία, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, ίλιγγος, κεφαλαλγία, σύνδρομο γρίπης, είναι οι πιο συνήθεις αντιδράσεις που αναφέρονται. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια και αυτοπεριοριζόμενα· ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Επομένως, συνιστάται βαθμιαία μείωση και διακοπή της δόσης όταν η θεραπεία με βενλαφαζίνη δεν απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων της βενλαφαζίνης (σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές) σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 17 ετών) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Όπως και με τους ενήλικες, παρατηρήθηκαν μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη χοληστερόλη ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ο αυτοκτονικός ιδεασμός. Υπήρξαν, επίσης, αυξημένες αναφορές εχθρικής συμπεριφοράς και ιδιαίτερα σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αναφορές αυτοτραυματισμού.

Επιπλέον, οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς: κοιλιακός πόνος, διέγερση, δυσπεψία, εκχύμωση, επίσταξη και μυαλγία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων:

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

4.9 Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία βενλαφαξίνης αναφέρθηκε κυρίως σε συγχορήγηση με αλκοόλ και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ενέργειες όσον αφορά την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αλλαγές στο επίπεδο της συνείδησης (που κυμαίνονται από υπνηλία σε κώμα), μυδρίαση, σπασμούς και έμετο. Αναφέρθηκαν δε και άλλες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT, ημισκελικός αποκλεισμός, επιμήκυνση του διαστήματος QRS (βλ. παράγραφο 5.1)], κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγος και θάνατος.

Δημοσιευμένες αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι η λήψη βενλαφαξίνης σε υπερδοσολογία, μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων εκβάσεων, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται με τα αντικαταθλιπτικά σκευάσματα με SSRI, αλλά μικρότερο από εκείνων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βενλαφαξίνη έχουν υψηλότερη επιβάρυνση από παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονία σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν SSRI. Ο βαθμός στον οποίο το εύρημα αυτό του αυξημένου κινδύνου για θανατηφόρες εκβάσεις μπορεί να αποδοθεί στην τοξικότητα της βενλαφαξίνης όταν λαμβάνεται σε υπερδοσολογία, σε συνάρτηση με ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη, δεν είναι γνωστός. Η βενλαφαξίνη πρέπει να συνταγογραφείται στη μικρότερη ποσότητα του φαρμάκου που αντιστοιχεί στην καλή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Συνιστώμενη θεραπεία

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα, ενώ πρέπει να παρακολουθούνται ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρόφησης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πύσης στομάχου, εάν μπορεί να γίνει σύντομα μετά τη λήψη του φαρμάκου ή σε συμπτωματικούς ασθενείς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί, επίσης, να περιορίσει την απορρόφηση της δραστικής ουσίας. Δεν είναι πιθανό να υπάρξει όφελος από την πρόκληση διούρησης, την αιμοκάθαρση, την αιμοπροσρόφηση και την αφαιμαξομετάγγιση. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντιδότα για τη βενλαφαξίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06A X16

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαξίνης στους ανθρώπους πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, Ο-δυσμεθυλβενλαφαξίνη (ODV), είναι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαξίνη είναι, επίσης, ασθενής αναστολέας της πρόσληψης ντοπαμίνης. Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μειώνουν τη β-αδρενεργική διεγερσιμότητα τόσο κατά την οξεία (μονήρη δόση) όσο και κατά τη χρόνια χορήγηση.

Η βενλαφαξίνη και η ODV είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών και στη σύνδεση του υποδοχέα.

Η βενλαφαξίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουςκαρινικούς, χολινεργικούς, H₁-ισταμινεργικούς ή α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου. Η φαρμακολογική δραστηριότητα σε αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να συνδέεται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως

αντιχολινεργικές, ηρεμιστικές και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με άλλα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η βενλαφαξίνη δεν αναστέλλει τη δράση της μονοαμινοξειδάσης (MAO).

Μελέτες *in vitro* αποκάλυψαν ότι η βενλαφαξίνη δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους ευαίσθητους υποδοχείς οπίου ή βενζοδιαζεπίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης για τη θεραπεία επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης τεκμηριώθηκε με πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας μελέτες, διάρκειας 4 έως 6 εβδομάδων, για δόσεις έως 375 mg/ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαξίνης ως θεραπεία για τα επεισόδια μείζονος κατάθλιψης αποδείχθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας μελέτες διάρκειας 8 και 12 -εβδομάδων, με εύρος δόσης από 75 έως 225 mg/ημέρα.

Σε μια μελέτη μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας, ενήλικες εξωνοσοκομειακοί ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί κατά την ανοικτή κλινική δοκιμή με τη βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (75, 150 ή 225 mg) διάρκειας 8 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν να λαμβάνουν την ίδια δόση βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ή εικονικού φαρμάκου, για παρακολούθηση μέχρι 26 εβδομάδες, για τυχόν εκδήλωση υποτροπής.

Σε μια δεύτερη μελέτη μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας, η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στην πρόληψη της επανεμφάνισης επεισοδίων κατάθλιψης, διάρκειας 12 μηνών, αποδείχθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με επεισόδια μείζονος κατάθλιψης, του υποτροπιάζοντος τύπου, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία της βενλαφαξίνης (100 έως 200 mg/ημέρα, σε σχήμα δύο φορές ημερησίως) κατά το τελευταίο επεισόδιο κατάθλιψης.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (ΓΑΔ) τεκμηριώθηκε σε δύο μελέτες 8 εβδομάδων, καθορισμένης δόσης, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (75 έως 225 mg/ημέρα), σε μια μελέτη 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθορισμένης δόσης (75 έως 225 mg/ημέρα) και σε μια μελέτη 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κυμαινόμενης δόσης (37,5, 75 και 150 mg/ημέρα) σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.

Ενώ υπήρχαν στοιχεία για την ανωτερότητα της δόσης του 37,5 mg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου, αυτή η δόση δεν ήταν τόσο σταθερά αποτελεσματική όσο οι υψηλότερες δόσεις.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής τεκμηριώθηκε με τέσσερις διπλά-τυφλές, με παράλληλες ομάδες, πολυκεντρικές μελέτες, κυμαινόμενης δόσης, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων και μία διπλά-τυφλή, με παράλληλες ομάδες, καθορισμένης/κυμαινόμενης δόσης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6 -μηνών μελέτη σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις από 75 έως 225 mg/ημέρα. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην ομάδα που λάμβανε 150 έως 225 mg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε 75 mg/ημέρα στη μελέτη διάρκειας 6 μηνών.

Διαταραχή πανικού

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία της διαταραχής πανικού τεκμηριώθηκε με δύο διπλά-τυφλές, 12 εβδομάδων, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με διαταραχή πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία. Η αρχική δόση στις μελέτες διαταραχής πανικού ήταν 37,5 mg/ημέρα για 7 ημέρες. Οι

ασθενείς τότε έλαβαν καθορισμένες δόσεις των 75 ή 150 mg/ημέρα στη μία μελέτη και των 75 ή 225 mg/ημέρα στην άλλη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε, επίσης, με μία μακρόχρονη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με παράλληλες ομάδες μελέτη, για την μακροχρόνια ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και πρόληψη της υποτροπής σε εξωνοσοκομειακούς ενήλικες ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ανοιχτής φάσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια δόση βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης που είχαν λάβει στο τέλος της ανοιχτής φάσης (75, 150 ή 225 mg).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μία ειδική διεξοδική μελέτη του διαστήματος QTc σε υγιή άτομα, η βενλαφαζίνη δεν προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT σε οποιαδήποτε κλινικά σημαντική έκταση, σε υπερθεραπευτική δόση των 450 mg/ημέρα (η οποία δίνεται ως 225 mg δύο φορές ημερησίως). Ωστόσο, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QTc/TdP και κοιλιακή αρρυθμία, κυρίως έπειτα από υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc/TdP (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα, κυρίως στον ενεργό της μεταβολίτη Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνη (ODV). Ο χρόνος ημιζωής (μέσος όρος $\pm$ SD) της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα είναι 5 ± 2 ώρες και 11 ± 2 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της βενλαφαζίνης και της ODV επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών από τη θεραπεία με πολλαπλές χορηγούμενες δόσεις από το στόμα. Η βενλαφαζίνη και η ODV διαθέτουν γραμμική κινητική σε δοσολογικό εύρος 75 mg έως 450 mg/ημέρα.

Απορρόφηση

Τουλάχιστον το 92% μιας απλής δόσης από του στόματος βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης απορροφάται. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 40% με 45% εξαιτίας του προσυστηματικού μεταβολισμού. Μετά τη χορήγηση βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βενλαφαζίνης και της ODV παρατηρούνται σε 2 και 3 ώρες, αντίστοιχως. Μετά τη χορήγηση της βενλαφαζίνης σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της βενλαφαζίνης και της ODV επιτυγχάνονται στις 5,5 και στις 9,0 ώρες αντίστοιχα. Όταν χορηγούνται ισοδύναμες ημερήσιες δόσεις βενλαφαζίνης είτε ως δισκία άμεσης αποδέσμευσης ή ως καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης παρέχει βραδύτερο ρυθμό απορρόφησης, αλλά τον ίδιο βαθμό απορρόφησης σε σύγκριση με το δισκίο άμεσης αποδέσμευσης. Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαζίνης και της ODV.

Κατανομή

Η βενλαφαζίνη και η ODV συνδέονται σε ελάχιστο βαθμό σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (27% και 30%, αντίστοιχως). Ο όγκος κατανομής της βενλαφαζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι $4,4\pm 1,6$ L/kg μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η βενλαφαζίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* φαίνεται ότι η βενλαφαζίνη βιομετατρέπεται στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη ODV από το CYP2D6. Σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* φαίνεται ότι η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται σε έναν δευτερεύοντα, λιγότερο ενεργό μεταβολίτη, τη Ν-δυσμεθυλβενλαφαζίνη, από το CYP3A4. Σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* φαίνεται ότι η βενλαφαζίνη είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η βενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2C9 ή CYP3A4.

Αποβολή

Η βενλαφαζίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Περίπου το 87% μιας δόσης βενλαφαζίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες είτε ως αμετάβλητη βενλαφαζίνη (5%), είτε ως μη

συζευγμένη ODV (29%), είτε ως συζευγμένη ODV (26%) ή με τη μορφή άλλων αδρανών μεταβολιτών μικρής σημασίας (27%). Η μέση τιμή $\pm$ SD της κάθαρσης της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα είναι $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg και $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, αντιστοίχως.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Η ηλικία και το φύλο των ασθενών δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της ODV.

Άτομα με έντονη/μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6

Οι συγκεντρώσεις της βενλαφαζίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερες σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 απ' ό,τι σε άτομα με έντονη μεταβολική ικανότητα. Καθώς η συνολική έκθεση (AUC) της βενλαφαζίνης και της ODV είναι παρόμοια σε άτομα τόσο με μειωμένη όσο και με έντονη μεταβολική ικανότητα, δεν απαιτείται να χορηγηθούν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα βενλαφαζίνης στις δύο αυτές ομάδες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με Child-Pugh A (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και Child-Pugh B (μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία) οι χρόνοι ημιζωής της βενλαφαζίνης και της ODV παρατάθηκαν σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης βενλαφαζίνης και ODV μειώθηκε. Παρατηρήθηκε σημαντικός βαθμός διακύμανσης μεταξύ των ατόμων. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της βενλαφαζίνης επιμηκύνθηκε κατά 180% περίπου και η κάθαρση μειώθηκε κατά 57% περίπου σε σύγκριση με υγιή άτομα, ενώ για την ODV, ο χρόνος ημιζωής της αποβολής επιμηκύνθηκε κατά 142% περίπου και η κάθαρση μειώθηκε κατά 56% περίπου. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες με βενλαφαζίνη σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η βενλαφαζίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε ένα ευρύ φάσμα *in vitro* και *in vivo* δοκιμών.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πειραματόζωα, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους των απογόνων των αρουραίων, αύξηση του αριθμού των θνησιγενών νεογνών και αύξηση στους θανάτους των νεογνών τις 5 πρώτες ημέρες της γαλουχίας. Το αίτιο των θανάτων δεν είναι γνωστό. Οι ενέργειες αυτές παρατηρήθηκαν στα 30 mg/kg/ημέρα, 4 φορές την ανθρώπινη ημερήσια δόση των 375 mg βενλαφαζίνης (βασισμένη σε mg/kg). Η μη αποτελεσματική δόση για αυτά τα ευρήματα ήταν 1,3 φορές την ανθρώπινη δόση. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε μια μελέτη κατά την οποία τόσο θηλυκοί όσο και αρσενικοί αρουραίοι εκτέθηκαν στην ODV. Η έκθεση αυτή ήταν περίπου 1 έως 2 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης δόσης των 375 mg βενλαφαζίνης ανά ημέρα. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37,5 mg/cap

Εκδοχα

Υπρομελλόζη

Συμπολυμερές αιθυλο-ακρυλικού εστέρα, μεθυλο-μεθακρυλικού εστέρα και μικρής περιεκτικότητας εστέρα μεθακρυλικού οξέος με τεταρτοταγείς ομάδες αμμωνίου

Λαουρυλοθειικό νάτριο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Συμπολυμερές διμεθυλο-αμινο-αιθυλο-μεθακρυλικού εστέρα, βουτυλο-μεθακρυλικού εστέρα και μεθυλο-μεθακρυλικού εστέρα σε αναλογία 2:1:1

Σύνθεση κενής κάψουλας

Διοξείδιο του τιτανίου E 171

Ζελατίνη

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 75 mg/cap

Έκδοχα

Υπρομελλόζη

Συμπολυμερές αιθυλο-ακρυλικού εστέρα, μεθυλο-μεθακρυλικού εστέρα και μικρής περιεκτικότητας εστέρα μεθακρυλικού οξέος με τεταρτοταγείς ομάδες αμμωνίου

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Συμπολυμερές διμεθυλο-αμινο-αιθυλο-μεθακρυλικού εστέρα, βουτυλο-μεθακρυλικού εστέρα και μεθυλο-μεθακρυλικού εστέρα σε αναλογία 2:1:1

Σύνθεση κενής κάψουλας

Διοξείδιο του τιτανίου E 171

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου E 172

Ζελατίνη

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 150 mg/cap

Έκδοχα

Υπρομελλόζη

Συμπολυμερές αιθυλο-ακρυλικού εστέρα, μεθυλο-μεθακρυλικού εστέρα και μικρής περιεκτικότητας εστέρα μεθακρυλικού οξέος με τεταρτοταγείς ομάδες αμμωνίου

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Συμπολυμερές διμεθυλο-αμινο-αιθυλο-μεθακρυλικού εστέρα, βουτυλο-μεθακρυλικού εστέρα και μεθυλο-μεθακρυλικού εστέρα σε αναλογία 2:1:1

Σύνθεση κενής κάψουλας

Διοξείδιο του τιτανίου E 171

Ερυθροσίνη E127/Ινδικοκαρμίνιο E 132

Ζελατίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να διατηρείται σε ξηρό και δροσερό μέρος, σε θερμοκρασία μέχρι 25° C και σε χώρο απρόσιτο στα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37,5 mg, 75 mg & 150 mg/CAP

- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 14 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 1 blister από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx14) (BLIST 1x14).
- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 28 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 2 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx28) (BLIST 2x14).
- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 30 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 3 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx30) (BLIST 3x10).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PHARMATHEN INVESTMENTS GROUP LIMITED, CYPRUS
ΚΡΗΤΗΣ 32, ΡΑΠΑΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ BUILDING, 4ος όροφος
3087, ΛΕΜΕΣΟΣ, ΚΥΠΡΟΣ
Τηλ: 210- 6604 300
Fax: 210-6666749
E-mail: info@pharmathen.com

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Ελλάδα

INNOVIS PHARMA ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ,
ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ
Α.Τ. «INNOVIS PHARMA Α.Ε.Β.Ε.»

Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144,
153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37,5 mg/cap:

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 75 mg/cap:

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 150mg/cap:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29-10-2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ