

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DESVENLAFAXINE - οδηγίες από THERAPIA.GR

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Desvenlafaxine/Adelco 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Desvenlafaxine/Adelco 100 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg δεσβενλαφαζίνης
Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg δεσβενλαφαζίνης

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Desvenlafaxine/Adelco, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 50 mg:

Τα δισκία εμφανίζονται ως ανοιχτού ροζ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού, αμφίκυρτα δισκία, με τυπωμένη την ένδειξη «11I» στη μία επιφάνεια και απλή την πίσω επιφάνεια του δισκίου. Το κάθε δισκίο έχει μήκος περίπου 12 mm και πλάτος 9 mm.

Desvenlafaxine/Adelco, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 100 mg:

Τα δισκία εμφανίζονται ως σκούρου καφέ έως κόκκινου χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού, αμφίκυρτα δισκία, με τυπωμένη την ένδειξη «17I» στη μία επιφάνεια και απλή την πίσω επιφάνεια του δισκίου. Το δισκίο έχει μήκος περίπου 12 mm και πλάτος 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ/ΜDD) σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της δεσβενλαφαζίνης είναι 50 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, με ή χωρίς τροφή. Το εύρος της θεραπευτικής δόσης είναι 50 έως 200 mg, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 200 mg. Εξαιτίας του κινδύνου των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων συμβάντων, πρέπει να διατηρείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Εάν ενδείκνυται αύξηση της δόσης, αυτή πρέπει να γίνεται σταδιακά και σε διαστήματα τουλάχιστον 7 ημερών.

Σύμφωνα με την κλινική πρακτική, τα οξέα επεισόδια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής απαιτούν συνεχή φαρμακολογική θεραπεία για αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν την ίδια δοσολογία με εκείνη με την οποία έχουν κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά από τον ιατρό τους για τον καθορισμό της ανάγκης για συνέχιση της θεραπείας.

Συνιστάται ο ασθενής να λαμβάνει τα δισκία δεσβενλαφαζίνης περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με μικρή ποσότητα υγρού και δεν πρέπει να διαχωρίζονται, να θρυμματίζονται, να μασώνται ή να διαλύονται.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 24ωρου < 30 ml/min) ή ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 50 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί μεγάλη διατομική διακύμανση της κάθαρσης κρεατινίνης σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται να καθορίζεται η δόση για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Δεν πρέπει να χορηγούνται συμπληρωματικές δόσεις σε ασθενείς μετά την αιμοκάθαρση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή στη δόση του φαρμάκου με βάση την ηλικία των ασθενών μόνο. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα μειωμένης νεφρικής κάθαρσης της δεσβενλαφαζίνης κατά τον καθορισμό της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο «Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία»). Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να αποφασίζονται προσεκτικά προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Σε ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη ευαισθησία στη δεσβενλαφαζίνη.

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Το Desvenlafaxine/Adelco δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Διακοπή της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη

Έχουν αναφερθεί συμβάντα που σχετίζονται με τη διακοπή της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη και άλλων θεραπειών με SNRIs και SSRIs. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για αυτά τα συμπτώματα όταν διακόπτεται η θεραπεία. Όποτε είναι δυνατόν, πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της θεραπείας. Όταν διακόπτεται η δεσβενλαφαζίνη, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε διάστημα τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης (για περίοδο 2 εβδομάδων ή περισσότερο, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για περισσότερες από 6 εβδομάδες) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Στις περιπτώσεις που εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα και ο συγκεκριμένος ασθενής δεν μπορεί να τα ανεχθεί μετά από μείωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη επαναφοράς της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης. Στη συνέχεια, ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει να μειώνει τη δόση πιο σταδιακά.

Αλλαγή θεραπείας από άλλα αντικαταθλιπτικά σε δεσβενλαφαζίνη

Συμπτώματα απόσυρσης έχουν αναφερθεί κατά την αλλαγή θεραπείας από άλλα αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης, σε θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί σταδιακά η χορηγούμενη δοσολογία του προηγούμενου συνταγογραφούμενου αντικαταθλιπτικού.

Χρήση της δεσβενλαφαζίνης με αναστρέψιμους αναστολείς MAO, όπως η λινεζολίδα ή το κυανούν του μεθυλενίου

Η θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν έναν αναστρέψιμο αναστολέα MAO, όπως η λινεζολίδα ή που έχουν λάβει ενδοφλεβίως κυανούν του μεθυλενίου, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης είναι αυξημένος (βλ. παράγραφο 4.3). Σε εκείνους τους

ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα θεραπεία για ψυχιατρική διαταραχή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μη φαρμακολογική παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς που λαμβάνουν δεσβενλαφαξίνη μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία με λινεζολίδη ή ενδοφλέβια θεραπεία με κυανούν του μεθυλενίου. Εάν δεν υπάρχουν αποδεκτές εναλλακτικές θεραπείες και τα πιθανά οφέλη της θεραπείας με λινεζολίδη ή ενδοφλέβια θεραπεία με κυανούν του μεθυλενίου θεωρείται ότι υπερτερούν του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου σεροτονίνης στο συγκεκριμένο ασθενή, η δεσβενλαφαξίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως πριν από τη χορήγηση λινεζολίδης, ή ενδοφλέβιας θεραπείας με κυανούν του μεθυλενίου. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης για δύο εβδομάδες ή έως και 24 ώρες μετά την τελευταία δόση λινεζολίδης ή της ενδοφλέβιας θεραπείας με κυανούν του μεθυλενίου, όποιο από αυτά προηγείται (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με δεσβενλαφαξίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της λινεζολίδης ή την ενδοφλέβια χορήγηση του κυανού του μεθυλενίου.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στη βενλαφαξίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η δεσβενλαφαξίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs), ή σε ασθενείς που έλαβαν αναστολέα MAO εντός των προηγούμενων 14 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MAO. Με βάση τον χρόνο ημιζωής της δεσβενλαφαξίνης, η θεραπεία με αναστολέα MAO δεν πρέπει να αρχίζει μέχρι να παρέλθουν τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της δεσβενλαφαξίνης (βλ. παράγραφο 4.5) και πριν από την έναρξη θεραπείας με αναστολέα MAO. Η έναρξη θεραπείας με ηλεκτρική δεσβενλαφαξίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστρέψιμο αναστολέα MAO, όπως η λινεζολίδη, ή έχουν λάβει ενδοφλέβια θεραπεία με κυανούν του μεθυλενίου, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης είναι αυξημένος (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πληροφορίες για τους ασθενείς: Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Desvenlafaxine/Adelco ενδέχεται να κατακρατούν τη μήτρα του δισκίου στα κόπρανα ή στον περιέκτη που εφαρμόζεται στην κολοστομία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο αυτό και ακόμη και στις περιπτώσεις που συμβαίνει αυτό το συμβάν, να γνωρίζουν ότι η δραστική ουσία του φαρμάκου έχει ήδη απορροφηθεί.

Αυτοκτονική συμπεριφορά, κλινική επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονικών (σχετιζόμενων με αυτοκτονία) συμβάντων. Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση της νόσου. Δεδομένου ότι τέτοια βελτίωση μπορεί να μην επιτευχθεί κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Η διαθέσιμη κλινική εμπειρία δείχνει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αυτοκτονικών συμβάντων μπορεί να αυξηθεί όταν η κλινική εικόνα του ασθενούς αρχίζει να βελτιώνεται.

Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία και εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα που χορηγήθηκαν 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.

Συνιστάται στενή επίβλεψη των ασθενών, ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αυτοκτονικών συμβάντων και συμπεριφορών, και θα πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακολογική θεραπεία, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας και μετά από κάθε τροποποίηση της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές τους) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την παρακολούθηση τυχόν κλινικών συμπτωμάτων επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων, και τυχόν ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική βοήθεια άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δεσβενλαφαξίνη, η κλινική επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, τυχόν αυτοκτονικές σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Οι ασθενείς, οι οικογένειές τους και οι φροντιστές τους θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την παρακολούθηση τυχόν συμπτωμάτων επιδείνωσης της κατάθλιψης, του αυτοκτονικού ιδεασμού, ή άλλων ασυνήθιστων συμπτωμάτων συμπεριφοράς, όπως άγχος, διέγερση, προσβολές πανικού, αϋπνία, ευερεθιστότητα, εχθρικότητα, επιθετικότητα, παρορμητικότητα, ακαθυσία (ψυχοκινητική ανησυχία), υπομανία και μανία, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας ή κάθε φορά που γίνεται τροποποίηση της δόσης ή του θεραπευτικού σχήματος. Οι ασθενείς, τα μέλη της οικογένειάς τους ή/και οι φροντιστές τους θα πρέπει να αναζητούν ιατρική βοήθεια άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο απόπειρας αυτοκτονίας, συνιστάται η συνταγογράφηση της μικρότερης δοσολογίας φαρμάκου προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος χορήγησης υπερδοσολογίας.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, στις οποίες τα συμπτώματα επιμένουν παρά τη διακοπή του SSRI/SNRI.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δεσβενλαφαξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτοκτονικές συμπεριφορές (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικός ιδεασμός) και εχθρικότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στις κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σχέση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Εάν, ωστόσο, έχει ληφθεί ιατρική απόφαση, με βάση τα ιατρικά στοιχεία και τις ανάγκες, να προχωρήσει η θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για αυτοκτονικά συμπτώματα. Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμα μεγάλης χρονικής διάρκειας δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη γνωστική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Μανία/υπομανία

Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μανίας με τη δεσβενλαφαξίνη. Μανία/υπομανία μπορεί να εμφανιστεί σε μικρό ποσοστό ασθενών με μείζονα διαταραχή της διάθεσης που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της δεσβενλαφαξίνης. Η δεσβενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστό οικογενειακό ιστορικό μανίας ή υπομανίας.

Σύνδρομο σεροτονίνης ή αντιδράσεις τύπου Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου (NMS)

Όπως και με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσβενλαφαξίνη, μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο σεροτονίνης ή αντιδράσεις τύπου κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (NMS), μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των τριπτανών, των SSRIs, άλλων SNRIs, των αμφεταμινών, του λιθίου, της σιμπουτραμίνης, της φαιντανύλης και των αναλόγων της, της τραμαδόλης, της δεξτρομεθορφάνης, της ταπενταδόλης, της μεπεριδίνης, της μεθαδόνης, της πενταζοκίνης ή του St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) (βαλσαμόχορτο), με φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς MAO, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολιδης (ένα αντιβιοτικό που είναι αναστρέψιμος μη εκλεκτικός αναστολέας MAO) και της ενδοφλέβιας θεραπείας με κυανού του μεθυλενίου ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ανταγωνιστές της ντοπαμίνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5). Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη νοητική κατάσταση (π.χ.: διέγερση, ψευδαισθήσεις και κόμα), αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ.: ταχυκαρδία, ασταθής αρτηριακή πίεση και υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ.: αύξηση

αντανακλαστικών και έλλειψη συντονισμού), ή/και γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ.: ναυτία, έμετος και διάρροια). Το σύνδρομο σεροτονίνης, στην πιο σοβαρή του μορφή θα μπορούσε να μοιάζει με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, το οποίο περιλαμβάνει υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανή ταχεία διακύμανση των ζωτικών σημείων και μεταβολή της νοητικής κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη και άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τα σεροτονινεργικά ή/και τα ντοπαμινεργικά συστήματα νευροδιαβίβασης είναι κλινικά δικαιολογημένη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και σε τυχόν αύξηση της δοσολογίας.

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

Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενλαφαζίνη ή/και δεσβενλαφαζίνη
Η δεσβενλαφαζίνη είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της βενλαφαζίνης, ενός φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της κατάθλιψης, του γενικευμένου άγχους, του κοινωνικού άγχους και της διαταραχής πανικού. Τα προϊόντα που περιέχουν δεσβενλαφαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν βενλαφαζίνη ή άλλα προϊόντα που περιέχουν δεσβενλαφαζίνη.

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Δεδομένου ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυδρίασης που σχετίζονται με τη χρήση της δεσβενλαφαζίνης, οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή εκείνοι που διατρέχουν κίνδυνο για οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Η προϋπάρχουσα υπέρταση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις υψηλής αρτηριακής πίεσης που απαιτούν άμεση θεραπεία. Η εμμένουσα αυξημένη αρτηριακή πίεση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα συμβάντα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμμένουσα αυξημένη αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα που μπορεί να επιδεινωθούν από αυξημένη αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιαγγειακές/αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση της δεσβενλαφαζίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακές, αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές ή διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες με δεσβενλαφαζίνη, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα.

Η δεσβενλαφαζίνη δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθή καρδιακή νόσο, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθή καρδιακή νόσο ή μη ελεγχόμενη υπέρταση αποκλείστηκαν από όλες τις κλινικές μελέτες.

Λιπίδια ορού

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης, της LDL (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ορού έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες σε κατάσταση νηστείας. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι μετρήσεις των λιπιδίων ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη.

Επιληπτικές κρίσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων σε κλινικές δοκιμές με δεσβενλαφαζίνη. Η δεσβενλαφαζίνη δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις. Οι ασθενείς προηγούμενο ιστορικό επιληπτικών κρίσεων αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η δεσβενλαφαζίνη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιθετικότητα

Επιθετικότητα μπορεί να εμφανιστεί σε μικρό αριθμό ασθενών που έχουν λάβει αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της δεσβενλαφαζίνης. Αυτό έχει αναφερθεί κατά την έναρξη, κατά τις τροποποιήσεις της δοσολογίας και κατά τη διακοπή της θεραπείας. Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, η δεσβενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιθετικότητας.

Μη φυσιολογική αιμορραγία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), συμπεριλαμβανομένης της δεσβενλαφαζίνης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων. Οι SSRIs/SNRIs ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.6, 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση της ασπιρίνης, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ/NSAIDs), της βαρφαρίνης και άλλων αντιπηκτικών ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αυτό. Τα αιμορραγικά συμβάντα που σχετίζονται με τη χρήση SSRIs και SNRIs κυμαίνονται από εκχυμώσεις, αιματώματα, επιστάξεις και πετέχειες έως και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση δεσβενλαφαζίνης και ΜΣΑΦ/NSAIDs, ασπιρίνης και άλλων φαρμάκων που ενδέχεται να επηρεάσουν την πηκτικότητα του αίματος ή να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SSRIs/SNRIs) έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, χαρακτηριζόμενη από υποκειμενικά δυσχερή ή δυσάρεστη ανησυχία και την ανάγκη για κίνηση, συχνά συνοδευόμενη από ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να σταθεί ακίνητος. Η εμφάνισή της είναι πιο πιθανό να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης του φαρμάκου μπορεί να είναι επιβλαβής.

Υπονατριαιμία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SSRIs και SNRIs (συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρικής δεσβενλαφαζίνης), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριαιμίας ή/και συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Η δεσβενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης υπονατριαιμίας, όπως ασθενείς με υποογκαιμία ή με αφυδάτωση, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών και των ασθενών που λαμβάνουν διουρητικά.

Συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή της θεραπείας με SSRI/SNRI

Τα συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά κατά τη διακοπή της θεραπείας, ιδιαίτερα εάν η διακοπή γίνεται απότομα (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας των SSRIs/SNRIs, υπήρξαν αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων που προκλήθηκαν από τη διακοπή αυτών των φαρμάκων, ιδιαίτερα σε απότομη διακοπή. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα είναι: δυσφορική διάθεση, ευερεθιστότητα, διέγερση, ζάλη, αισθητηριακές διαταραχές (π.χ. παραισθησία, όπως αίσθηση ηλεκτροπληξίας), άγχος, σύγχυση, κεφαλαλγία, λήθαργος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, υπομανία, εμβοές και επιληπτικές κρίσεις. Παρόλο που αυτά τα συμπτώματα είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών συμπτωμάτων απόσυρσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO)

Η δεσβενλαφαζίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MAO. Η δεσβενλαφαζίνη είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Η δεσβενλαφαζίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (συμπεριλαμβανομένων των αναστρέψιμων αναστολέων MAO, όπως η λινεζολίδη ή η ενδοφλέβια θεραπεία με κυανού του μεθυλενίου), ή μέχρι 14 ημέρες μετά τη διακοπή ενός αναστολέα MAO.

Λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο ημιζωής της δεσβενλαφαζίνης, η θεραπεία με αναστολέα MAO δεν πρέπει να αρχίζει πριν από τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της δεσβενλαφαζίνης (βλ. παράγραφο 4.3). Ανεπιθύμητες ενέργειες, ορισμένες από αυτές σοβαρές, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από πρόσφατη διακοπή ενός αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (συμπεριλαμβανομένων των αναστρέψιμων αναστολέων MAO, όπως η λινεζολίδα ή η ενδοφλέβια θεραπεία με κυανού του μεθυλενίου) και την έναρξη θεραπείας με αντικαταθλιπτικά με φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες με τη δεσβενλαφαζίνη (SNRIs ή SSRIs), ή που διέκοψαν πρόσφατα τη θεραπεία με SNRI ή SSRI πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με έναν αναστολέα MAO (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φάρμακα δρώντα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Η χρήση της δεσβενλαφαζίνης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά, εκτός από όσα περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση δεσβενλαφαζίνης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Όπως και με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα, αυτό το σύνδρομο, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη, ειδικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (συμπεριλαμβανομένων των τριπτανών, των SSRIs και άλλων φαρμάκων). Οι SNRIs, οι αμφεταμίνες, το λίθιο, η σιμπουτραμίνη, η φαιντανύλη και τα ανάλογα της, η τραμαδόλη, η δεξτρομεθορφάνη, η ταπενταδόλη, η μεπεριδίνη, η μεθαδόνη, η πενταζοκίνη ή το St. John's Wort [*Hypericum perforatum*] (βαλσαμόχορτο), όταν συγχωρηγούνται με φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς MAO, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης (ένα αντιβιοτικό που είναι αναστρέψιμος μη εκλεκτικός αναστολέας MAO) και το κυανού του μεθυλενίου, ή με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4). Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη και έναν SSRI, SNRI ή αγωνιστή των υποδοχέων 5-υδροξυτρυπταμίνης (τριπτάνης) είναι κλινικά δικαιολογημένη, συνιστάται αυστηρά προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τις αυξήσεις της δόσης. Η ταυτόχρονη χρήση της δεσβενλαφαζίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιθανόλη

Μια κλινική μελέτη έδειξε ότι η δεσβενλαφαζίνη δεν αυξάνει σημαντικά την μείωση των νοητικών και κινητικών δεξιοτήτων που προκαλείται από την αιθανόλη. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Desvenlafaxine/Adelco.

Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δεσβενλαφαζίνη

Αναστολείς του CYP3A4:

Το CYP3A4 εμπλέκεται ελάχιστα στην αποβολή της δεσβενλαφαζίνης. Σε μια κλινική μελέτη, η κετοконаζόλη (200 mg, δύο φορές ημερησίως) αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) της δεσβενλαφαζίνης (400 mg εφάπαξ δόση) κατά περίπου 43%, η οποία είναι μια ασθενής αλληλεπίδραση, και τη C_{max} κατά περίπου 8%. Η ταυτόχρονη χρήση της δεσβενλαφαζίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της δεσβενλαφαζίνης. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς των οποίων η θεραπεία περιλαμβάνει έναν αναστολέα του CYP3A4 και θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη, ταυτόχρονα.

Αναστολείς άλλων ενζύμων CYP:

Με βάση *in vitro* μελέτες, τα φάρμακα που αναστέλλουν τα ισοένζυμα CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 και 2E1 δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της δεσβενλαφαζίνης.

Ενδεχόμενο επίδρασης της δεσβενλαφαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6

Όταν η δεσβενλαφαζίνη χορηγήθηκε σε δόση 100 mg ημερησίως σε συνδυασμό με μία εφάπαξ δόση 50 mg δεσιπραμίνης, ένα υπόστρωμα του CYP2D6, η AUC της δεσιπραμίνης αυξήθηκε κατά 17%. Σε δόση 400 mg, η AUC της δεσιπραμίνης αυξήθηκε κατά περίπου 90%. Η ταυτόχρονη χρήση της δεσβενλαφαζίνης με ένα φάρμακο που μεταβολίζεται από το CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αυτού του φαρμάκου. Ωστόσο, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δεσβενλαφαζίνη δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στον μέσω του CYP2D6 μεταβολισμό σε δόση των 100 mg ημερησίως.

Όταν η δεσβενλαφαζίνη χορηγήθηκε σε δόση 100 mg ημερησίως μαζί με μία εφάπαξ δόση 60 mg κωδεΐνης, ένα υπόστρωμα του CYP2D6 που μεταβολίζει τη μορφίνη, η AUC της κωδεΐνης παρέμεινε αμετάβλητη, ενώ η AUC της μορφίνης μειώθηκε κατά περίπου 8 %. Η ταυτόχρονη χρήση της δεσβενλαφαζίνης με ένα φάρμακο που μεταβολίζεται από το CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού του φαρμάκου και σε μειωμένες συγκεντρώσεις των μέσω του CYP2D6 μεταβολιτών του.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

In vitro, η δεσβενλαφαζίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει το ισοένζυμο CYP3A4.

Σε μια κλινική μελέτη, όταν η δεσβενλαφαζίνη 400 mg ημερησίως χορηγήθηκε με μία εφάπαξ δόση 4 mg μιδαζολάμης, ένα υπόστρωμα του CYP3A4, η AUC της μιδαζολάμης μειώθηκε κατά περίπου 31%. Σε μια δεύτερη μελέτη, στην οποία η δεσβενλαφαζίνη 50 mg ημερησίως χορηγήθηκε με μία εφάπαξ δόση μιδαζολάμης 4 mg, η AUC και η C_{max} της μιδαζολάμης μειώθηκαν κατά περίπου 29% και 14%, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χρήση της δεσβενλαφαζίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φάρμακα που μεταβολίζονται με συνδυασμό του CYP2D6 και του CYP3A4

Μια εφάπαξ δόση 40 mg ταμοξιφαίνης, η οποία μεταβολίζεται αρχικά στους ενεργούς μεταβολίτες της, 4-υδροξυ-ταμοξιφαίνη και ενδοξιφαίνη από το CYP2D6 με μικρή συνεισφορά από το CYP3A4, χορηγήθηκε μαζί με δεσβενλαφαζίνη (100 mg ημερησίως). Η AUC της ταμοξιφαίνης αυξήθηκε κατά 3% με την ταυτόχρονη χορήγηση της δεσβενλαφαζίνης. Η AUC της 4-υδροξυ-ταμοξιφαίνης αυξήθηκε κατά 9% και αυτή της ενδοξιφαίνης μειώθηκε κατά 12%.

Όταν η δεσβενλαφαζίνη χορηγήθηκε σε δόση 100 mg ημερησίως μαζί με μία εφάπαξ δόση 5 mg αριπιπραζόλης, ενός υποστρώματος των CYP2D6 και CYP3A4, το οποίο μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της δεϋδρο-αριπιπραζόλη, η AUC της αριπιπραζόλης αυξήθηκε κατά 6% και αυτή της δεϋδρο-αριπιπραζόλης αυξήθηκε κατά 3%.

Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η δεσβενλαφαζίνη όταν χρησιμοποιείται σε δόσεις των 100 mg ημερησίως δεν έχει κλινικά σημαντικές επιδράσεις σε φάρμακα που μεταβολίζονται από έναν συνδυασμό των ενζύμων CYP2D6 και CYP3A4.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από τα CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 και 2C19

In vitro, η δεσβενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 και δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα CYP ισοένζυμα.

Αλληλεπιδράσεις με εργαστηριακές εξετάσεις

Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές ανοσολογικές εξετάσεις ούρων για την ανίχνευση της φαινοκυκλιδίνης (PCP) και της αμφεταμίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δεσβενλαφαζίνη. 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 δεσβενλαφαζίνη. Οι δοκιμασίες επιβεβαίωσης, όπως η αέρια χρωματογραφία ή η φασματομετρία μάζας, θα διακρίνουν τη δεσβενλαφαζίνη από την PCP και την αμφεταμίνη.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν τους κινδύνους ή/και τα οφέλη της ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε συνδυασμό με τη θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός

Κύηση

Η ασφάλεια της δεσβενλαφαζίνης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Η δεσβενλαφαζίνη θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Τα δεδομένα παρατήρησης δείχνουν αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό ύστερα από έκθεση σε SSRI/SNRI κατά τον μήνα πριν από τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8).

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

Εάν η δεσβενλαφαζίνη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή λίγο πριν από τον τοκετό, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό. Επιπλοκές που απαιτούν αναπνευστική υποστήριξη, παρεντερική σίτιση ή παρατεταμένη νοσηλεία έχουν αναφερθεί σε νεογνά που εκτέθηκαν σε SNRIs ή SSRIs, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης, μετά το τρίτο τρίμηνο. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά τον τοκετό. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου βάρους του εμβρύου και της επιβίωσης των νεογνών (βλ. παράγραφο 5.3).

Γαλουχία

Η δεσβενλαφαζίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Λόγω του ενδεχόμενου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη από την έκθεση στη δεσβενλαφαζίνη, θα πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η δεσβενλαφαζίνη ανάλογα με τη σημασία της φαρμακευτικής θεραπείας για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα γονιμότητας με τη δεσβενλαφαζίνη σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση δεσβενλαφαζίνης οδηγεί σε μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δεσβενλαφαζίνη μπορεί να προκαλέσει καταστολή και ζάλη. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν εμφανίσουν καταστολή ή ζάλη, θα πρέπει να αποφεύγουν την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες για την ΜΚΔ/MDD

Η ασφάλεια της δεσβενλαφαζίνης τεκμηριώθηκε σε κλινικές μελέτες στην ΜΚΔ/MDD σε ένα σύνολο 8.453 ασθενών που εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση δεσβενλαφαζίνης από 10 έως 400 mg/ημέρα και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η μακροχρόνια ασφάλεια αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 2.000 ασθενείς με ΜΚΔ/MDD που εκτέθηκαν στη δεσβενλαφαζίνη για τουλάχιστον 6 μήνες και σε περισσότερους από 400 ασθενείς που εκτέθηκαν για 1 έτος.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας και ήταν ήπιες ή μέτριας φύσεως. Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν δοσοεξαρτώμενη.

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές μελέτες για ΜΚΔ/MDD πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος και διεξήχθησαν στο μελετώμενο εύρος δόσεων 10 έως 400 mg δεσβενλαφαζίνης.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1.000$

Πολύ σπάνιες $\leq 1/10.000$

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας σε κάθε εύρος συχνότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
συχνές	μειωμένη όρεξη
σπάνιες	υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
πολύ συχνές	αϋπνία
συχνές	σύνδρομο απόσυρσης, άγχος, νευρικότητα, μη φυσιολογικά όνειρα, ευερεθιστότητα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, ανοργασμία
όχι συχνές	αποπροσωποποίηση, μη φυσιολογικός οργασμός
σπάνιες	μανία, υπομανία, ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
πολύ συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
συχνές	τρόμος, παραισθησία, ελλειμματική προσοχή, δυσγευσία
όχι συχνές	σπαστική, δυσκινησία
σπάνιες	σύνδρομο σεροτονίνης*†, επιληπτικές κρίσεις, δυστονία
Διαταραχές του οφθαλμού	

συχνές	θάμβος όρασης, μυδρίαση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
συχνές	ίλιγγος, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
συχνές	ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
συχνές	αυξημένη αρτηριακή πίεση, εξάψεις
όχι συχνές	ορθοστατική υπόταση, περιφερική αίσθηση ψυχρού
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
συχνές	χάσμη
όχι συχνές	επίσταξη
Γαστρεντερικές διαταραχές	
πολύ συχνές	ναυτία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα
συχνές	διάρροια, έμετος
σπάνιες	οξεία παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ συχνές	υπεριδρωσία
συχνές	εξάνθημα
όχι συχνές	αλωπεκία
σπάνιες	σύνδρομο Stevens-Johnson*†, αγγειοοίδημα, αντίδραση φωτοευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
συχνές	μυοσκελετική δυσκαμψία
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
όχι συχνές	κατακράτηση ούρων, δύσπνοια πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
συχνές	στυτική δυσλειτουργία, καθυστερημένη εκσπερμάτιση,
	αποτυχία εκσπερμάτισης
όχι συχνές	διαταραχή εκσπερμάτισης, σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
συχνές	κόπωση, εξασθένιση, ρίγη, αίσθημα ανησυχίας
Συμπληρωματικές διερευνήσεις	
συχνές	αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό

	βάρος
όχι συχνές	υψηλή χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, αυξημένη προλακτίνη αίματος

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

† Εκτιμώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με τον «Κανόνα των 3»

§ Η συχνότητα υπολογίστηκε μόνο σε άνδρες ασθενείς

*** Αυτό το συμβάν έχει αναφερθεί γενικά για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs/SNRIs (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6).

Ισχαιμικά καρδιακά ανεπιθύμητα συμβάντα

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν ασυνήθεις περιπτώσεις ισχαιμικών καρδιακών ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου και απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας που απαιτούσε επαναγγείωση. Αυτοί οι ασθενείς είχαν πολλαπλούς υποκείμενους παράγοντες καρδιακού κινδύνου. Ένας μεγαλύτερος αριθμός ασθενών παρουσίασε αυτά τα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσβενλαφαζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή της θεραπείας με SSRIs/SNRIs, συμπεριλαμβανομένης της δεσβενλαφαζίνης (ειδικά εάν γίνεται απότομα), συνδέεται συχνά με την εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με απότομη διακοπή, μείωση ή σταδιακή μείωση της δόσης σε κλινικές δοκιμές για την ΜΚΔ/ΜΔΔ σε συχνότητα $\geq 2\%$ περιλάμβαναν: ζάλη, συμπτώματα απόσυρσης, ναυτία και κεφαλαλγία. Γενικά, τα συμπτώματα απόσυρσης εμφανίζονταν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια ή μέτρια και αυτοπεριοριζόμενα. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ή/και παρατεταμένα. Επομένως, όταν η θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη δεν απαιτείται πλέον, συνιστάται η προοδευτική διακοπή της με μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως αίτια για την διακοπή της θεραπείας

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών διάρκειας 8-12 εβδομάδων για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, το 8% από τους 3.335 ασθενείς που έλαβαν δεσβενλαφαζίνη (10 έως 400 mg) διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων, σε σύγκριση με το 4% από τους 1.873 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε τουλάχιστον 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη σε βραχυπρόθεσμες μελέτες (έως 12 εβδομάδες) ήταν η ναυτία (2%). Στη μακροπρόθεσμη μελέτη (έως 11 μήνες), η διακοπή της αγωγής που δεν προκλήθηκε από ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τουλάχιστον 2% για τους ασθενείς και δεν ήταν σε υψηλότερο ποσοστό από το εικονικό φάρμακο στη διπλά-τυφλή φάση της μελέτης.

Για τη δόση των 50 mg, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων με τη δεσβενλαφαζίνη (4%) ήταν παρόμοιο με το ποσοστό για το εικονικό φάρμακο (4%). Για τις δόσεις των 100 mg και των 200 mg δεσβενλαφαζίνης, τα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν 8% και 15%, αντίστοιχα.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Από τους 7.785 ασθενείς με ΜΚΔ/ΜΔΔ που έλαβαν θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη σε κλινικές δοκιμές, το 5% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και των ασθενών μικρότερης ηλικίας. Ωστόσο, σε βραχυπρόθεσμες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της συστολικής ορθοστατικής υπότασης, και τόσο σε βραχυπρόθεσμες όσο και σε μακροπρόθεσμες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκε αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με εκείνους ηλικίας κάτω των 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με άλλους SNRIs

Παρόλο που η γαστρεντερική αιμορραγία δεν θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια της δεσβενλαφαζίνης, είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια άλλων SNRIs που θα μπορούσε επίσης να εμφανιστεί με τη δεσβενλαφαζίνη.

Αναφορά ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμάκου. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ. +30 21 32040337

Ιστότοπος: www.eof.gr

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: +357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 684 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της δεσβενλαφαζίνης ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανέφεραν ψυχιατρικού τύπου επιδράσεις. Παρατηρήθηκαν απόπειρες αυτοκτονίας, αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοτραυματισμοί και αυτοκτονικός ιδεασμός, όπως και στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με υπερδοσολογία δεσβενλαφαζίνης σε ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος, δεν αναφέρθηκε περίπτωση θανατηφόρας οξείας υπερδοσολογίας με δεσβενλαφαζίνη. Θα πρέπει να συνταγογραφείται η μικρότερη δυνατή ποσότητα δισκίων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες για ΜΚΔ/ΜDD, υπήρξαν τέσσερις ενήλικες που έλαβαν δόσεις μεγαλύτερες από 800 mg δεσβενλαφαζίνης (4.000 mg [μόνο δεσβενλαφαζίνη], 900, 1.800 και 5.200 mg [σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα]). Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν. Επιπλέον, ο 11 μηνών γιος ενός από τους ασθενείς έλαβε ακουσίως 600 mg δεσβενλαφαζίνης, και αφού υποβλήθηκε σε θεραπεία, ανάρρωσε.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να συνίσταται στα γενικά μέτρα που εφαρμόζονται για την υπερδοσολογία οποιουδήποτε SSRI/SNRI. Πρέπει να παρέχεται επαρκής οξυγόνωση και αερισμός. Ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται. Συνιστάται επίσης η χρήση γενικών και συμπτωματικών υποστηρικτικών μέτρων. Εάν κρίνεται απαραίτητη, μπορεί να ενδείκνυται η πλύση στομάχου με στοματογαστρικό σωλήνα μεγάλου διαμετρήματος με επαρκή προστασία των αεραγωγών, εάν πραγματοποιείται αμέσως μετά την κατάποση ή σε συμπτωματικούς ασθενείς. Θα πρέπει επίσης να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντιδότα για τη δεσβενλαφαζίνη. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου. Λόγω του μέτριου όγκου κατανομής του φαρμάκου, η πρόκληση διούρησης, η αιμοκάθαρση, η αιμοπροσρόφηση και η αφαιμαξομετάγγιση έχουν

αμφίβολο όφελος (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ο ασθενής να έχει λάβει πολλά φάρμακα. Ο ιατρός ενδέχεται να αποφασίσει εάν κρίνεται απαραίτητο να επικοινωνήσει με το κέντρο δηλητηριάσεων για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση οποιασδήποτε υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά, Κωδικός ATC: N06AX23.

Μηχανισμός δράσης

Μη κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλεκτρική δεσβενλαφαζίνη είναι εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI). Η αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής δεσβενλαφαζίνης πιστεύεται ότι σχετίζεται με την ενίσχυση των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνη και νορεπινεφρίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

In vitro, η δεσβενλαφαζίνη στερείται σημαντικής συγγένειας για πολυάριθμους υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένων των μουςκαρινικών-χολινεργικών, H1-ισταμινεργικών ή α1-αδρενεργικών υποδοχέων. Η φαρμακολογική δράση σε αυτούς τους υποδοχείς έχει υποτεθεί ότι σχετίζεται με ορισμένες από τις αντιχολινεργικές, κατασταλτικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις που παρατηρούνται με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα. Η ίδια ανάλυση του προφίλ δέσμευσης των υποδοχέων δείχνει ότι η δεσβενλαφαζίνη στερείται επίσης σημαντικής συγγένειας για διάφορους διαύλους ιόντων, συμπεριλαμβανομένων των διαύλων ασβεστίου, χλωρίου, καλίου και νατρίου, καθώς και ανασταλτικής δράσης στη μονοαμινοξειδάση (MAO).

Σε in vitro αναλύσεις, η δεσβενλαφαζίνη στερείται σημαντικής δράσης στους καρδιακούς διαύλους καλίου (hERG).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε προκλινικά μοντέλα τρωκτικών, η δεσβενλαφαζίνη επέδειξε δραστηριότητα συμβατή με αντικαταθλιπτική δράση, αγχολυτικές και θερμορυθμιστικές δράσεις, και με ιδιότητες αναστολής του πόνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MKΔ/MDD)

Η αποτελεσματικότητα της δεσβενλαφαζίνης για τη θεραπεία της MKΔ/MDD μελετήθηκε σε ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV (Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών) για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Συνολικά, δόσεις 50-400 mg/ημέρα έδειξαν αποτελεσματικότητα σε τέσσερις βραχυπρόθεσμες (8 εβδομάδων), τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και σε δύο δοκιμές πρόληψης της υποτροπής σε ενήλικες περιπατητικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Η δεσβενλαφαζίνη επέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε με τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Κλίμακα Αξιολόγησης της Κατάθλιψης του Hamilton 17 στοιχείων (HAM-D) και της Κλίμακας Κλινικής Σφαιρικής Εντύπωσης – Βελτίωσης (Clinical Global Impressions Scale – Improvement, CGI-I). Η συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των μελετών έδειξε μια μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία της κλίμακας HAM-D17 έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 1,5 (0,9, 2,1), 2,2 (1,4, 2,9) και 2,4 (1,2, 3,6) για τις δόσεις των 50 mg/ημέρα, 100 mg/ημέρα και 200 mg/ημέρα, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία στην κλίμακα CGI-I 1 (πολύ μεγάλη βελτίωση) ή 2 (μεγάλη βελτίωση) ήταν 55% έως 61% για τη δεσβενλαφαζίνη (δόση 50 -200 mg /ημέρα) σε σύγκριση με 45% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Από τους 7.785 ασθενείς που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες, προ της κυκλοφορίας του προϊόντος, με δεσβενλαφαζίνη, το 5% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και των ασθενών μικρότερης ηλικίας.

Σε μια μακροπρόθεσμη δοκιμή (μελέτη πρόληψης της υποτροπής), ενήλικες περιπατητικοί ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατά DSM-IV για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί σε θεραπεία οξείας φάσης ανοικτής επισήμανσης 8 εβδομάδων με δεσβενλαφαζίνη 50 mg/ημέρα, και οι οποίοι παρέμειναν σταθεροποιημένοι για 12 εβδομάδες, στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο ώστε να παραμείνουν στην ομάδα θεραπείας με δραστική ουσία ή να μεταβούν σε εικονικό φάρμακο για έως και 26 εβδομάδες για την αξιολόγηση της υποτροπής. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία ≤ 11 στην κλίμακα HAM-D17 και ≤ 2 στην κλίμακα CGI-I, κατά την εκτίμηση την ημέρα 56. Η σταθεροποιημένη ανταπόκριση ορίστηκε ως η απουσία συνολικής βαθμολογίας ≥ 16 στην κλίμακα HAM-D17 σε οποιαδήποτε επίσκεψη. Η υποτροπή κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής φάσης ορίστηκε ως: (1) η συνολική βαθμολογία στην HAM-D17 ≥ 16 σε οποιαδήποτε επίσκεψη, (2) η διακοπή της θεραπείας λόγω μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης, (3) η νοσηλεία για κατάθλιψη, (4) η απόπειρα αυτοκτονίας, ή (5) η αυτοκτονία. Οι ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την εμφάνιση υποτροπής έναντι εκείνων που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στις 26 εβδομάδες, το ενδεχόμενο εμφάνισης υποτροπής στις καμπύλες Kaplan-Meier ήταν 14% με τη θεραπεία με δεσβενλαφαζίνη έναντι 30% με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε μια δεύτερη μακροπρόθεσμη (πρόληψη της υποτροπής) τυχαιοποιημένη μελέτη, ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία οξείας φάσης ανοικτής επισήμανσης 12 εβδομάδων με δεσβενλαφαζίνη 200-400 mg μία φορά ημερησίως, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ηλεκτρική δεσβενλαφαζίνη ή εικονικό φάρμακο για επιπλέον 6 μήνες. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης ορίστηκε ως η συνολική βαθμολογία στην HAM-D17 ≤ 11 στην εκτίμηση κατά την Ημέρα 84. Η υποτροπή κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής φάσης ορίστηκε ως: (1) η συνολική βαθμολογία στην HAM-D17 ≥ 16 σε οποιαδήποτε επίσκεψη, (2) η συνολική βαθμολογία στην CGI-I ≥ 6 (συγκριτικά με την Ημέρα 84) σε οποιαδήποτε επίσκεψη, ή (3) η διακοπή της δοκιμής λόγω μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που έλαβαν δεσβενλαφαζίνη είχαν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την εμφάνιση υποτροπής της MKΔ/MDD έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής φάσης της μελέτης ($p < 0,0001$). Η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής κατά την 6μηνη διπλά-τυφλή περίοδο παρακολούθησης ήταν 24% και 42% για τη δεσβενλαφαζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Διεξήχθησαν δύο μελέτες που συνέκριναν τη δεσβενλαφαζίνη και τη βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου με ευέλικτες δόσεις δεσβενλαφαζίνης στο εύρος 200 έως 400 mg ημερησίως. Σε μία από αυτές, ούτε η δεσβενλαφαζίνη (200 έως 400 mg/ημέρα) ούτε η βενλαφαζίνη (75 έως 150 mg/ημέρα) διαφοροποιήθηκαν από το εικονικό φάρμακο. Στην άλλη μελέτη, η βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (150-225 mg/ημέρα) ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου, ενώ η δεσβενλαφαζίνη (200-400 mg/ημέρα) δεν διαφοροποιήθηκε από το εικονικό φάρμακο.

Μια άλλη κλινική μελέτη συνέκρινε τη δεσβενλαφαζίνη (50-100 mg/ημέρα) και την ντουλοξετίνη (60 mg/ημέρα) με εικονικό φάρμακο. Σε ανάλυση μη προσαρμοσμένων πολλαπλών συγκρίσεων, η δεσβενλαφαζίνη 100 mg/ημέρα ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου με παρόμοιο μέγεθος επίδρασης (effect size) με την ντουλοξετίνη. Σε αυτήν τη μελέτη, η δεσβενλαφαζίνη 50 mg/ημέρα δεν διαφοροποιήθηκε από το εικονικό φάρμακο.

Οι αναλύσεις του θεραπευτικού αποτελέσματος σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς ή το φύλο του ασθενούς δεν υποδηλώνουν καμία διαφορά στην ανταπόκριση όσον αφορά τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τον προσδιορισμό της επίδρασης της φυλής στην έκβαση αυτών των δοκιμών.

Μεταβολές στο ΗΚΓ

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα διαστήματα QT, QTc, PR και QRS. Σε μια συγκεκριμένη μελέτη διαστήματος QTc με προοπτικά καθορισμένα κριτήρια, η δεσβενλαφαζίνη δεν προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT. Δεν

παρατηρήθηκαν διαφορές αναφορικά με το διάστημα QRS μεταξύ των θεραπειών με εικονικό φάρμακο και δεσβενλαφαξίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δεσβενλαφαξίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Η αποτελεσματικότητα της δεσβενλαφαξίνης δεν καταδείχθηκε σε δύο βραχυπρόθεσμες, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές διάρκειας οκτώ εβδομάδων σε 587 ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της δεσβενλαφαξίνης όσον αφορά το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, το οποίο είχε οριστεί ως η μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 8 στην αναθεωρημένη κλίμακα για την εκτίμηση της παιδικής κατάθλιψης (RCDS-R). Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε δεσβενλαφαξίνη και των βαθμολογιών που ελήφθησαν.

Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της δεσβενλαφαξίνης ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η δεσβενλαφαξίνη συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές μεταβολές του βάρους (αυξήσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 7% ή μειώσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 3,5%) με συχνότητα εμφάνισης 23,3%, 19,5% και 9,5% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση, υψηλή δόση και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στο σύνολο των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων κλινικών μελετών, παρατηρήθηκε αύξηση σωματικού βάρους ανάλογη με τις μεταβολές στο ύψος των ασθενών.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των δοκιμών που διεξήχθησαν με Desvenlafaxine/Adelco σε όλες τις ομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Με δοσολογία άπαξ ημερησίως, οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από περίπου 4-5 ημέρες.

Η δεσβενλαφαξίνη απορροφάται πλήρως, με απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα 80% (συντελεστής διακύμανσης [CV] 20%). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) παρατηρούνται 7,5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 100 mg, παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις AUC και πλάσματος 6.747 ng h/mL (CV 23%) και 376 ng/mL (CV 23%), αντίστοιχα.

Η χορήγηση με τροφή έχει ελάχιστη επίδραση στην απορρόφηση του δραστικού συστατικού. Μετά τη χορήγηση με γεύματα χαμηλής, μέσης και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη C_{max} κατά περίπου 16% μετά την κατανάλωση γευμάτων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Δεν καταγράφηκαν αλλαγές στις τιμές της AUC σε κανένα από τα γεύματα. Ο t_{max} εμφάνισε καθυστέρηση 2 ωρών όταν το δραστικό συστατικό χορηγήθηκε με γεύματα χαμηλής, μέσης ή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Κατανομή

Η δέσμευση της δεσβενλαφαξίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (30%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Ο όγκος κατανομής της δεσβενλαφαξίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 3,4 L/kg, υποδεικνύοντας την κατανομή του φαρμάκου σε μη αγγειακά διαμερίσματα.

Βιομετασχηματισμός

Η δεσβενλαφαξίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω σύζευξης με Ο-γλυκουρονίδιο (με τη μεσολάβηση ισομορφών της UGT, συμπεριλαμβανομένων των UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 και UGT2B17) και, σε μικρότερο βαθμό, με οξειδωτικό μεταβολισμό.

Το CYP3A4 είναι το κυρίαρχο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 που μεσολαβεί στον οξειδωτικό μεταβολισμό (N-απομεθυλίωση) της δεσβενλαφαζίνης. Η μεταβολική οδός του CYP2D6 δεν επηρεάζεται, επομένως, μετά τη χορήγηση 100 mg, η φαρμακοκινητική της δεσβενλαφαζίνης ήταν παρόμοια σε άτομα με μειωμένη και εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

In vitro μελέτες, η δεσβενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 και 3A4, ούτε επάγει την έκφραση του CYP3A4 ή άλλων ισοενζύμων. Η δεσβενλαφαζίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα ή αναστολέα του μεταφορέα της P-γλυκοπρωτεΐνης, με βάση *in vitro* δεδομένα.

Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 11 ώρες.

Το 45% περίπου της δεσβενλαφαζίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Το 19% περίπου της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται ως γλυκουρονιδικός και ποσοστό <5% ως οξειδωτικός μεταβολίτης (N,O-διδεσμεθυλβενλαφαζίνη) στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν δόσεις έως 300 mg, παρατηρήθηκε μια εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση της κάθαρσης της δεσβενλαφαζίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} κατά 32% και την αύξηση των τιμών της AUC κατά 55% σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών, σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 18 έως 45 ετών. Άτομα ηλικίας 65 έως 75 ετών δεν εμφάνισαν καμία μεταβολή στη C_{max}, αλλά εμφάνισαν αύξηση περίπου 32% στην AUC, σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 18 έως 45 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της δεσβενλαφαζίνης σε δόση 100 mg μελετήθηκε σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A, n = 8), μέτρια (Child-Pugh B, n = 8) και σοβαρή (Child-Pugh C, n = 8) ηπατική δυσλειτουργία, και σε υγιείς εθελοντές (n = 12).

Η μέση AUC αυξήθηκε κατά περίπου 31% και 35% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Οι μέσες τιμές της AUC ήταν συγκρίσιμες σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιείς εθελοντές (διαφορά < 5%).

Η συστηματική κάθαρση (CL/F) μειώθηκε κατά περίπου 20% και 36% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Οι τιμές CL/F σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των υγιών εθελοντών (διαφορά < 5%).

Η μέση $t_{1/2}$ μεταβλήθηκε από περίπου 10 ώρες σε υγιείς εθελοντές και άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε 13 και 14 ώρες σε εκείνους με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της δεσβενλαφαζίνης 100 mg μελετήθηκε σε άτομα με ήπια (n = 9), μέτρια (n = 8) και σοβαρή (n = 7) νεφρική δυσλειτουργία, σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που απαιτούν αιμοκάθαρση (n = 9) και σε υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας (n = 8). Η αποβολή του φαρμάκου έδειξε σημαντική συσχέτιση με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl). Η ολική κάθαρση από τον οργανισμό μειώθηκε κατά 29%, 39% και 51% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (24h CrCl < 30 mL/min), αντίστοιχα, και κατά 58% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ERT), σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Αυτή η μείωση της κάθαρσης είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της AUC κατά 42%, 56% και 108% σε ασθενείς με ήπια (24h CrCl = 50-80 mL/min), μέτρια (24h CrCl = 30-50 mL/min) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (24h CrCl < 30 mL/min), αντίστοιχα, και 116% μείωση σε άτομα με ESRD.

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής παρατάθηκε από 11,1 ώρες σε άτομα της ομάδας ελέγχου σε 13,5, 15,5 και 17,6 ώρες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, και σε 22,8 ώρες σε άτομα με ESRD.

Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (24hr CrCl < 30 mL/min) ή ESRD, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιγότερο από 5% του φαρμάκου απομακρύνθηκε από τον οργανισμό κατά τη διάρκεια μιας τυπικής διαδικασίας αιμοδιύλισης 4 ωρών. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χορηγούνται πρόσθετες δόσεις σε ασθενείς μετά την αιμοκάθαρση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης δεσβενλαφαξίνης είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης μεταξύ 50 και 600 mg.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η συσσώρευση μετά από πολλαπλές δόσεις δεσβενλαφαξίνης είναι γραμμική και προβλέψιμη από το φαρμακοκινητικό προφίλ της εφάπαξ δόσης του φαρμάκου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε μια μελέτη στην οποία αρσενικοί και θηλυκοί αρουραίοι έλαβαν ηλεκτρική δεσβενλαφαξίνη.

Μετά την από του στόματος χορήγηση δεσβενλαφαξίνης κατά την περίοδο οργανογένεσης σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια, δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογένεσης. Όταν η δεσβενλαφαξίνη χορηγήθηκε από του στόματος σε εγκύους αρουραίους καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εμβρύου και της επιβίωσης των νεογνών κατά τις πρώτες 4 ημέρες της γαλουχίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Desvenlafaxine/Adelco, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 50 mg:

Αλγινικό οξύ (E400)

Κιτρικό οξύ, μονοένυδρο (E330)

Υπρομελλόζη (E464)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Ποβιδόνη (E1201)

Τάλκης (E553b)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Κεκαθαρμένο ύδωρ

Επικάλυψη: Opadry Pink 03F84770 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Τάλκης (E553b) και

Οξείδιο του σιδήρου, ερυθρό (E172).

Desvenlafaxine/Adelco, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 100 mg:

Αλγινικό οξύ (E400)

Κιτρικό οξύ, μονοένυδρο (E330)
Υπρομελλόζη (E464)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Ποβιδόνη (E1201)
Τάλκης (E553b)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

Επικάλυψη: Opadry brown 03F86990 που αποτελείται από:
Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Οξείδιο του σιδήρου, ερυθρό (E172)
Οξείδιο του σιδήρου, μαύρο (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες PVC-PVdC καλυμμένες με στεγανοποιητικό φύλλο αλουμινίου (aluminium foil).

Το *Desvenlafaxine/Adelco* 50 mg διατίθεται σε συσκευασίες των 14 δισκίων ή σε συσκευασία των 28 δισκίων

Το *Desvenlafaxine/Adelco* 100 mg διατίθεται σε συσκευασίες των 14 δισκίων ή σε συσκευασία των 28 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ADELCO-ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΦΟΙ Ε. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε.,
Οδός Πειραιώς 37,
18346 Μοσχάτο-Αθήνα, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

DESVENLAFAXINE - οδηγίες από THERAPIA.GR