

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efexor[®] XR 37,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Efexor[®] XR 75 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Efexor[®] XR 150 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Efexor XR 37,5 mg:

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

Efexor XR 75 mg:

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 84,85 mg υδροχλωρικής βενλαφαξίνης, που ισοδυναμεί με 75 mg ελεύθερης βάσης βενλαφαξίνης.

Efexor XR 150 mg:

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 169,7 mg υδροχλωρικής βενλαφαξίνης, που ισοδυναμεί με 150 mg ελεύθερης βάσης βενλαφαξίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Efexor XR 37,5 mg:

Αδιαφανές ανοιχτό γκρι πώμα και αδιαφανές ροδακινί σώμα τυπωμένο σε κόκκινο με 'W' και '37,5', σκληρό καψάκιο ζελατίνης νούμερο 3 (15,9 mm x 5,82 mm).

Efexor XR 75 mg:

Αδιαφανή ροδακινί καψάκια τυπωμένα σε κόκκινο με 'W' και '75', σκληρό καψάκιο ζελατίνης νούμερο 1 (19,4 mm x 6,91 mm).

Efexor XR 150 mg:

Αδιαφανή σκούρα πορτοκαλί καψάκια τυπωμένα σε άσπρο με 'W' και '150', σκληρό καψάκιο ζελατίνης νούμερο 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Για την πρόληψη της επανεμφάνισης μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.

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

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

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 απαιτείται κλινικά λόγω της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, αυξήσεις της δόσης μπορούν 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 επαρκές χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα. Μπορεί να είναι επίσης κατάλληλη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία για την πρόληψη της επανεμφάνισης των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων (MDE). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της επανεμφάνισης των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων είναι η ίδια με αυτή που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του υπάρχοντος επεισοδίου.

Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον έξι μήνες μετά από την ύφεση.

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 μπορούν 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 επαρκές 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 ενδείξεις ότι υψηλότερες δόσεις παρέχουν οποιοδήποτε επιπρόσθετο όφελος.

Ωστόσο, σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξήσεων μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορούν 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 επαρκές χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Διαταραχή πανικού

Συνιστάται να χρησιμοποιείται μία δόση 37,5 mg/ημέρα βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 μπορούν 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 επαρκές χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν θεωρείται απαραίτητη καμία ειδική προσαρμογή στη δόση της βενλαφαζίνης με βάση την ηλικία των ασθενών μόνο. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται 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 χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση, και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν απαιτείται αύξηση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση της βενλαφαζίνης 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 βενλαφαζίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια και 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 σταθμίζεται 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 αυτών των ασθενών, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

Συμπτώματα απόσυρσης που εμφανίζονται με τη διακοπή της βενλαφαζίνης

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαζίνη, η δόση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία για μια περίοδο τουλάχιστον μιας με δύο εβδομάδων, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των αντιδράσεων απόσυρσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Ωστόσο, η χρονική περίοδος που απαιτείται για τη σταδιακή μείωση και η ποσότητα μείωσης της δόσης ενδέχεται να εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια της θεραπείας και τον μεμονωμένο ασθενή. Σε ορισμένους ασθενείς, η διακοπή ενδέχεται να χρειαστεί να γίνει πολύ προοδευτικά σε περιόδους μηνών ή περισσότερο. Εάν εμφανισθούν μη ανεκτά συμπτώματα ως επακόλουθο της μείωσης της δόσης ή της διακοπής της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της προηγουμένως συνταγογραφούμενης δόσης. Στη συνέχεια, ο γιατρός μπορεί να συνεχίζει τη μείωση της δόσης, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Από 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 μασώνται 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 (αναστολείς MAO) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου σεροτονίνης με συμπτώματα, όπως διέγερση, τρόμος 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 MAO.

Η βενλαφαζίνη πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με μη αναστρέψιμο αναστολέα MAO (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 (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου παρουσιαστεί 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 παρουσιαστεί τέτοια βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες η βενλαφαζίνη συνταγογραφείται, μπορούν επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι

καταστάσεις μπορεί να εμφανίζουν συννοσηρότητα 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 συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και 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.

Στενή επίβλεψη των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει 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

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

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη, μπορεί να εμφανιστεί 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 τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, των αμφεταμινών, του λιθίου, της σιμπουτραμίνης, του St. John's wort [*Hypericum perforatum*] (βαλσαμόχορτο), των οπιοειδών [π.χ., της βουπρενορφίνης, της φαιντανύλης και των αναλόγων της, της τραμαδόλης, της δεξτρομεθορφάνης, της ταπενταδόλης, της πεθιδίνης, της μεθαδόνης και της πενταζοσίνης]), με φαρμακευτικούς παράγοντες που επηρεάζουν το 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 αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές εκτροπές (π.χ., αύξηση αντανεκλαστικών, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ., ναυτία, έμετος, διάρροια). Το σύνδρομο σεροτονίνης στην πιο σοβαρή μορφή του μπορεί να μοιάζει με το Κακώθης 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 απαιτείται 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 εμφανιστεί 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, σοβαρά αυξημένη αρτηριακή πίεση που απαιτεί άμεση θεραπεία, 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. Πρέπει να δίνεται 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.

Καρδιακή συχνότητα

Μπορεί να συμβούν αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς των οποίων τα υποκείμενα νοσήματα μπορεί να επιδεινωθούν από αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας.

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.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του 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 QTc/TdP. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνων και οφελών πριν την συνταγογράφηση της βενλαφαζίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας ή παράτασης του QTc (βλ. παράγραφο 5.1).

Σπασμοί

Μπορεί να εμφανιστούν 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 επιληπτικές κρίσεις.

Υπονατρίαζια

Με τη βενλαφαζίνη μπορεί να εμφανιστούν περιπτώσεις υπονατρίαζιας 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, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, και ασθενείς με υποογκαιμία άλλης αιτιολογίας μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτό το γεγονός.

Μη φυσιολογική αιμορραγία

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την πρόσληψη σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Τα αιμορραγικά συμβάντα που σχετίζονται με τη χρήση SSRI και SNRI κυμαίνονταν από εκχυμώσεις, αιματώματα, επιστάξεις, και πετέχειες έως γαστρεντερικές και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs) (SSRIs/SNRIs), συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης, ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλέπε παραγράφους 4.6 και 4.8). Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος 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 δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) και διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, καταγράφηκαν κλινικώς σχετικές αυξήσεις στην χοληστερόλη του ορού σε 5,3% των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με βενλαφαζίνη και σε 0,0% των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo). Κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό.

Συγχορήγηση με παράγοντες απώλειας βάρους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαζίνη σε συνδυασμό με παράγοντες απώλειας βάρους, συμπεριλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαζίνης και παραγόντων απώλειας βάρους δεν συνιστάται. Η βενλαφαζίνη δεν ενδείκνυται για απώλεια 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 που έχουν λάβει 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 χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιθετικότητας.

Διακοπή της θεραπείας

Είναι καλά γνωστό ότι εμφανίζονται επιδράσεις λόγω της διακοπής με τα αντικαταθλιπτικά, και ορισμένες φορές αυτές οι επιδράσεις μπορούν να είναι παρατεταμένες και σοβαρές. Έχουν παρατηρηθεί αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας και επιθετικότητα σε ασθενείς κατά τη διάρκεια αλλαγών στο δοσολογικό σχήμα της βενλαφαζίνης, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της διακοπής. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν μειώνεται η δόση ή κατά τη διάρκεια της διακοπής (βλέπε παραπάνω στην παράγραφο 4.4 - Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση, και Επιθετικότητα). Όταν η θεραπεία διακόπτεται, είναι συχνά τα συμπτώματα

απόσυρσης, ειδικά εάν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές, τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν στη διακοπή της θεραπείας (σταδιακή μείωση και μετά την σταδιακή μείωση), εμφανίστηκαν περίπου στο 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαζίνη και στο 17% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας, καθώς και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις είναι ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος κεφαλαλγία, οπτική δυσλειτουργία και υπέρταση. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί η ένταση να είναι σοβαρή. 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 μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως, συνιστάται η βενλαφαζίνη να μειώνεται βαθμιαία όταν διακόπτεται η θεραπεία για μια περίοδο αρκετών εβδομάδων ή μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ορισμένους ασθενείς, η διακοπή της θεραπείας θα μπορούσε να διαρκέσει μήνες ή και περισσότερο.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SNRIs.

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση βενλαφαζίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, χαρακτηριζόμενη από υποκειμενικά δυσάρεστη ή δυσχερή ανησυχία και την ανάγκη για συχνή κίνηση, συνοδευόμενη από ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να σταθεί ακίνητος. Αυτό πιθανόν να συμβεί μέσα στις πρώτες λίγες 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 θεραπεία με βενλαφαζίνη. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τερηδόνας, και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την 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 (PCP) 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 την PCP και την αμφεταμίνη.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το Efexor XR 150 mg 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 (αναστολείς MAO)

Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO

Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μη αναστρέψιμους, μη εκλεκτικούς αναστολείς της MAO. Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό αναστολέα της MAO. Η βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνης 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 βενλαφαξίνη. Συνιστάται η διακοπή βενλαφαξίνης 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 και μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO και δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς, οι οποίοι πρόσφατα διέκοψαν τη χρήση ενός αναστολέα της MAO και ξεκίνησαν τη χρήση βενλαφαξίνης, ή που πρόσφατα διέκοψαν τη θεραπεία με βενλαφαξίνη πριν την έναρξη της λήψης ενός αναστολέα της MAO, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές περιλάμβαναν τρόμο, μυοκλονία, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, έξαψη, ζάλη, και υπερθερμία με χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, επιληπτικές κρίσεις, και θάνατο.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη, μπορεί να εμφανιστεί 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 τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, των αμφεταμινών, του λιθίου, της σιμπουτραμίνης, του St. John's Wort [*Hypericum perforatum*] (βαλσαμόχορτο), των οπιοειδών [π.χ., της βουπρενορφίνης, της φαιντανύλης και των αναλόγων της, της τραμαδόλης, της δεξτρομεθορφάνης, της ταπενταδόλης, της πεθιδίνης, της μεθαδόνης και της πενταζοσίνης]), με φαρμακευτικούς παράγοντες που επηρεάζουν το 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 4.4).

Αν απαιτείται κλινικά η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαξίνη και έναν SSRI, έναν SNRI ή έναν αγωνιστή του υποδοχέα της σεροτονίνης (τριπτανή), 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 βενλαφαζίνης σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ δεν έχει εκτιμηθεί συστηματικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η βενλαφαζίνη λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ.

Αιθανόλη

Έχει αποδειχθεί ότι η βενλαφαζίνη δεν αυξάνει τη διαταραχή των νοητικών και κινητικών δεξιοτήτων που προκαλείται από την αιθανόλη. Παρόλα αυτά, όπως με όλες τις ουσίες που επενεργούν στο ΚΝΣ, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ.

Φάρμακα που Παρατείνουν το διάστημα QT

Ο κίνδυνος παράτασης του QTc και/ή των κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ., κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QTc. Η συγχορήγηση 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., θειοριδαζίνη)
- ορισμένα μακρολίδια (π.χ., ερυθρομυκίνη)
- ορισμένα αντισταμινικά
- ορισμένα αντιβιοτικά κινολόνης (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 φαρμακευτικών προϊόντων στη βενλαφαζίνη

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με κετοконаζόλη σε άτομα με εκτεταμένο (EM) και περιορισμένο (PM) δια του CYP2D6 μεταβολισμό, είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη) βενλαφαζίνης (70% και 21% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) και Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης (33% και 23% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) μετά τη χορήγηση της κετοконаζόλης. Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του CYP3A4 (π.χ., αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κετοконаζόλη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελιθρομυκίνη) και της βενλαφαζίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης. Επομένως, συνιστάται προσοχή αν η θεραπεία του ασθενή περιλαμβάνει έναν αναστολέα του CYP3A4 και βενλαφαζίνη ταυτόχρονα.

Επίδραση της βενλαφαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Λίθιο

Κατά την ταυτόχρονη χρήση της βενλαφαζίνης με λίθιο μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. Σύνδρομο σεροτονίνης).

Διαζεπάμη

Η βενλαφαζίνη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διαζεπάμης και του ενεργού μεταβολίτη της, της δεσμεθυλδιαζεπάμης. Η διαζεπάμη δεν φαίνεται να επιδρά στη φαρμακοκινητική είτε της βενλαφαζίνης είτε της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης. 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 μιπραμίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της βενλαφαζίνης με την μιπραμίνη.

Αλοπεριδόλη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με την αλοπεριδόλη έδειξε μείωση κατά 42% στην ολική κάθαρση της από του στόματος χορήγησης, αύξηση κατά 70% στην AUC, αύξηση κατά 88% στη C_{max} , αλλά καμία μεταβολή στο χρόνο ημιζωής της αλοπεριδόλης. Αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αλοπεριδόλης και βενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Ρισπεριδόνη

Η βενλαφαζίνη αύξησε την AUC της ρισπεριδόνης κατά 50%, αλλά δεν μετέβαλε σημαντικά το φαρμακοκινητικό προφίλ του ολικού ενεργού τμήματος (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 φαρμακευτικά προϊόντα, είχε σαν αποτέλεσμα 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 συσχέτιση του ευρήματος αυτού σε υπερτασικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή. Η μετοπρολόλη δεν άλλαξε το φαρμακοκινητικό προφίλ της βενλαφαζίνης ή του ενεργού της μεταβολίτη, Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης. Πρέπει να δίνεται 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-δεσμεθυλβενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Φάρμακα που Μεταβολίζονται από Ισοένζυμα του Κυτοχρώματος P450

Μελέτες *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 το CYP2C9 (τολβουταμίδη) ή το CYP2C19 (διαζεπάμη) *in vivo*.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες κησεις σε άτομα που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά ενώ ήταν υπό θεραπεία με βενλαφαζίνη. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι αυτές οι κησεις ήταν αποτέλεσμα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με βενλαφαζίνη. Δεν έχει πραγματοποιηθεί 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 εμφανιστούν 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. Τέτοιες επιπλοκές μπορούν να προκύψουν αμέσως μετά τον τοκετό.

Τα δεδομένα παρατήρησης καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από το διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό ύστερα από έκθεση σε SSRIs/SNRIs εντός του μήνα πριν από τη γέννηση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

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 βενλαφαξίνη, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό 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 στο 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 βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνη, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για βρέφη που θηλάζαν, τα οποία εμφάνισαν κλάμα, ευερεθιστότητα, και μη φυσιολογικά πρότυπα ύπνου. Έχουν επίσης αναφερθεί συμπτώματα ανάλογα της διακοπής χρήσης βενλαφαξίνης μετά από διακοπή του θηλασμού. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα μωρά που θηλάζουν. Συνεπώς, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχισθεί/διακοπεί η θεραπεία με το Efexor XR, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με το Efexor XR για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οποιοδήποτε ψυχοδραστικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να βλάψει την κρίση, τη σκέψη, και τις κινητικές δεξιότητες. Συνεπώς, κάθε ασθενής που λαμβάνει βενλαφαξίνη 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 (συμπεριλαμβανομένων και των νυκτερινών εφιδρώσεων).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω 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 γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ακοκκιοκυτταραιμία*, Απλαστική αναιμία*, Πανκυτταροπενία*, 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		Υπονατριαιμία*		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Συγγυτική κατάσταση*, Αποπροσωποποίηση*, Μη φυσιολογικά όνειρα, Νευρικότητα, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Διέγερση*, Ανοργασμία	Μανία, Υπομανία, Ψευδαίσθηση, Αποπραγματοποίηση, Μη φυσιολογικός οργανισμός, Τριγμός των οδόντων*, Απάθεια	Παραλήρημα*		Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές ^α , Επιθετικότητα ^β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*, Ζάλη, Καταστολή	Ακαθησία*, Τρόμος, Παραίσθησία, Δυσγευσία	Συγκοπή, Μυόκλωνος, Διαταραχή ισορροπίας*, Μη φυσιολογικός συντονισμός*, Δυσκινησία*	Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS)*, Σύνδρομο Σεροτονίνης*, Σπασμός, Δυστονία*	Όψιμη δυσκινησία*	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτική δυσλειτουργία, Διαταραχή της προσαρμογής, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, Μυδρίαση		Γλαύκωμα κλειστής γωνίας*		

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές*				Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών*		Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου*, Κοιλιακή ταχυκαρδία*, Κοιλιακή μαρμαρυγή, Παρατεταμένο 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, Δυσκοιλιοτήτα	Διάρροια*, Έμετος	Γαστρεντερική αιμορραγία *	Παγκρεατίτιδα*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική*	Ηπατίτιδα*		

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία* (συμπεριλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων)*	Εξάνθημα, Κνησμός*	Κνίδωση*, Αλωπεκία*, Εκχύμωση, Αγγειοοίδημα*, Αντίδραση φωτοευαισθησίας	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*, Στυτική δυσλειτουργία ^{αβ} , Διαταραχές εκσπερμάτισης ^β				Αιμορραγία μετά τον τοκετό* ^δ
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, Εξασθένιση, 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 Περιπτώσεις 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 με βενλαφαζίνη και με εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια.

δ Αυτό το συμβάν έχει αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs/SNRIs (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή της βενλαφαζίνης (ειδικά όταν είναι αιφνίδια) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, ίλιγγος, κεφαλαλγία, σύνδρομο γρίπης, διαταραχές όρασης και υπέρταση είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις. Γενικά, αυτά τα συμβάντα είναι ήπια έως μέτρια και αυτοπεριοριζόμενα· ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Επομένως, συνιστάται προοδευτική διακοπή της θεραπείας με βαθμιαία μείωση της δόσης όταν η θεραπεία με βενλαφαζίνη δεν απαιτείται πλέον. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς παρουσιάστηκε σοβαρή επιθετικότητα, και αυτοκτονικός ιδεασμός όταν μειώθηκε η δόση ή κατά τη διάρκεια της διακοπής της θεραπείας (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 εχθρότητας και, ιδιαίτερα σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αναφορές αυτοτραυματισμού.

Ιδιαίτερα, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες 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:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: + 357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία με βενλαφαζίνη αναφέρθηκε κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλ και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα συχνότερα αναφερόμενα συμβάντα όσον αφορά την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αλλαγές στο επίπεδο της συνείδησης (που κυμαίνονται από υπνηλία έως κόμα), μυδρίαση, σπασμούς, και έμετο. Άλλα αναφερόμενα συμβάντα περιλαμβάνουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές [π.χ., παράταση του

διαστήματος QT, ημισκελικός αποκλεισμός, παράταση του QRS (βλ. παράγραφο 5.1)], κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγο, και θανάτους.

Δημοσιευμένες αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι η υπερδοσολογία της βενλαφαξίνης μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων εκβάσεων σε σύγκριση με εκείνον που παρατηρείται με τα SSRI αντικαταθλιπτικά προϊόντα, αλλά μικρότερο από εκείνον 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 αντίθεση με ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη, δεν είναι γνωστός. Η συνταγογράφηση της βενλαφαξίνης θα πρέπει γίνεται για τη μικρότερη ποσότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που αντιστοιχεί στην καλή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Συνιστώμενη θεραπεία

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα· πρέπει να παρακολουθούνται ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρόφησης. Μπορεί να ενδείκνυται η πλύση στομάχου εάν 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 αφαιμαζομετάγγιση. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα 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 σχετίζεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, O-δεσμεθυλβενλαφαξίνη (ODV), είναι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαξίνη αναστέλλει επίσης ασθενώς την πρόσληψη ντοπαμίνης. Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μειώνουν την β-αδρενεργική ανταπόκριση τόσο μετά την οξεία (μονήρη δόση) όσο και κατά τη χρόνια χορήγηση. Η βενλαφαξίνη και η (ODV) μοιάζουν πολύ 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, Η₁-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 παρατηρούνται 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 σε οπιούχα ή βενζοδιαζεπίνες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια τεκμηριώθηκε με πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας δοκιμές, που κυμαίνονταν από 4 έως 6 εβδομάδες, για δόσεις έως 375 mg/ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης ως θεραπεία για τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια αποδείχθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας μελέτες 8 και 12 εβδομάδων, που περιλάμβαναν εύρος δόσης από 75 έως 225 mg/ημέρα.

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

Σε μια δεύτερη μελέτη μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας, η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης στην πρόληψη της επανεμφάνισης καταθλιπτικών επεισοδίων για διάστημα 12 μηνών αποδείχθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με υποτροπιάζοντα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία της βενλαφαζίνης (100 έως 200 mg/ημέρα, σε σχήμα δύο φορές ημερησίως) κατά το τελευταίο επεισόδιο κατάθλιψης.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (ΓΑΔ) τεκμηριώθηκε με δύο 8 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτες (75 έως 225 mg/ημέρα), σε μια 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτη (75 έως 225 mg/ημέρα), και σε μια 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα μελέτη (37,5, 75 και 150 mg/ημέρα) σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.

Ενώ υπήρχαν επίσης στοιχεία για την ανωτερότητα της δόσης των 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 βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για την κοινωνική αγχώδη διαταραχή τεκμηριώθηκε με τέσσερις διπλά-τυφλές, με παράλληλες ομάδες, 12 εβδομάδων, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα μελέτες και μία διπλά-τυφλή, με παράλληλες ομάδες, 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με σταθερό/ευέλικτο δοσολογικό σχήμα μελέτη σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν 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 βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τη διαταραχή 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 στη συνέχεια έλαβαν σταθερές 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 μακροχρόνια, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με παράλληλες ομάδες μελέτη για την μακροχρόνια ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς που

ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια δόση βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης που είχαν λάβει στο τέλος της φάσης ανοικτής επισήμανσης (75, 150 ή 225 mg).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μία ειδική διεξοδική μελέτη QTc σε υγιή άτομα, η βενλαφαζίνη δεν προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT σε οποιαδήποτε κλινικά σχετική 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 QTc/TdP και κοιλιακή αρρυθμία, κυρίως έπειτα από υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου παράτασης του 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-δεσμεθυλβενλαφαζίνη (ODV). Ο μέσος \pm SD χρόνος ημιζωής 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 την 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% της βενλαφαζίνης απορροφάται μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 40% με 45% εξαιτίας του προσυστηματικού μεταβολισμού. Μετά τη χορήγηση βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα σημειώνονται σε 2 και 3 ώρες, αντίστοιχως. Μετά τη χορήγηση της βενλαφαζίνης σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα 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. *In vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η βενλαφαζίνη βιομετασχηματίζεται στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη, ODV, από το CYP2D6. *In vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται σε έναν δευτερεύοντα, λιγότερο ενεργό μεταβολίτη, την Ν-δεσμεθυλβενλαφαζίνη, από το CYP3A4. *In vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν 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 ανακτάται στα ούρα σε 48 ώρες είτε ως αμετάβλητη βενλαφαζίνη (5%), μη συζευγμένη ODV (29%), συζευγμένη ODV (26%), ή με τη μορφή άλλων αδρανών μεταβολιτών

ήσσοнос σημασίας (27%). Η μέση \pm SD κάθαρση της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση 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 ατόμων δεν επηρεάζουν σημαντικά την φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της ODV.

Άτομα με εκτεταμένη/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 εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα. Καθώς η συνολική έκθεση (AUC) της βενλαφαζίνης και της ODV είναι παρόμοια σε άτομα τόσο με μειωμένη όσο και με εκτεταμένη 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 μεγάλος 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 παρατάθηκε κατά 180% περίπου και η κάθαρση μειώθηκε κατά 57% περίπου σε σύγκριση με υγιή άτομα, ενώ για την ODV ο χρόνος ημιζωής της αποβολής παρατάθηκε κατά 142% περίπου και η κάθαρση μειώθηκε κατά 56% περίπου. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πειραματόζωα, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους των νεογνών 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 επιδράσεις αυτές παρουσιάστηκαν 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 αρσενικοί όσο και θηλυκοί αρουραίοι εκτέθηκαν στην ODV. Η έκθεση αυτή ήταν περίπου 1 έως 2 φορές εκείνη της ανθρώπινης δόσης βενλαφαζίνης των 375 mg/ημέρα. Η συσχέτιση αυτού του ευρήματος με τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Efexor XR 37,5 mg:

Συστατικά καψακίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Αιθυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη
Τάλκης

Περίβλημα καψακίου:

Ζελατίνη
Μέλαν, ερυθρό και κίτρινο οξείδια του σιδήρου (E172)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εντύπωσης καψακίου:

Κόμμαε λάκκας
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Υδροξείδιο του αμμωνίου
Σιμεθικόνη
Προπυλενογλυκόλη

Efexor XR 75 mg:

Συστατικά καψακίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Αιθυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Τάλκης

Περίβλημα καψακίου:

Ζελατίνη
Ερυθρό και κίτρινο οξείδια του σιδήρου (E172)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εντύπωσης καψακίου:

Κόμμαε λάκκας
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Υδροξείδιο του αμμωνίου
Σιμεθικόνη
Προπυλενογλυκόλη

Efexor XR 150 mg:

Συστατικά καψακίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Αιθυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Τάλκης

Περίβλημα καψακίου:

Ζελατίνη
Ερυθρό και κίτρινο οξείδια του σιδήρου (E172)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εντύπωσης καψακίου:

Κόμμαε λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του νατρίου
Ποβιδόνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία:

Efexor XR 37,5 mg:

Διαφανείς ή αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/φύλλο Αλουμινίου των 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 70 (10x7) ή 1x70

Συσκευασίες κυψέλης (blister) μονάδων δόσης από PVC/φύλλο Αλουμινίου των 14, 28, 84, 100

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100. Νοσοκομειακή συσκευασία των 70

Efexor XR 75 mg:

Διαφανείς ή αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/φύλλο Αλουμινίου των 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 500 (10x50), 1000 (10x100)

Συσκευασίες κυψέλης (blister) μονάδων δόσης από PVC/φύλλο Αλουμινίου των 14, 28, 84, 100

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 14, 20, 50, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 500, 1000

Efexor XR 150 mg:

Διαφανείς ή αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/φύλλο Αλουμινίου των 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 500 (10x50), 1000 (10x100)

Συσκευασίες κυψέλης (blister) μονάδων δόσης από PVC/φύλλο Αλουμινίου των 14, 28, 84, 100

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 14, 20, 50, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 500, 1000

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

2. Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην Ελληνική και την Κυπριακή αγορά:

Efexor XR 37,5 mg:

Διαφανής ή αδιαφανής συσκευασία κυψέλης (blister), PVC/φύλλο Αλουμινίου των 7.

Efexor XR 75 mg:

Διαφανής ή αδιαφανής συσκευασία κυψέλης (blister), PVC/φύλλο Αλουμινίου των 28.

Efexor XR 150 mg:

Διαφανής ή αδιαφανής συσκευασία κυψέλης (blister) PVC/φύλλο Αλουμινίου των 28.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

URJOHN HELLAS ΕΠΕ,
Λ. Μεσογείων 253-255,
154 51 Ν. Ψυχικό,
Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ.: 2100 100 002

ΚΥΠΡΟΣ

Τοπικός Αντιπρόσωπος:
GRA Pharmaceuticals Ltd
Βασιλέως Παύλου Α' 11,
1096 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22863100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Efexor XR 37,5 mg/cap: 30731/6-4-2016

Efexor XR 75 mg/cap: 30729/6-4-2016

Efexor XR 150 mg/cap: 30730/6-4-2016

Κύπρος:

Efexor XR 37,5 mg/cap: 20345

Efexor XR 75 mg/cap: 018335

Efexor XR 150 mg/cap: 018334

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ελλάδα:

Efexor XR 37,5 mg/cap: 10-9-2007

Efexor XR 75 mg/cap & Efexor XR 150 mg/cap: 29-11-2000

Κύπρος:

Efexor XR 37,5 mg/cap: 28-05-2008

Efexor XR 75 mg/cap & Efexor XR 150 mg/cap: 31-08-1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Ελλάδα:

Efexor XR 37,5 mg/cap, Efexor XR 75 mg/cap & Efexor XR 150 mg/cap: 06-04-2016

Κύπρος:

Efexor XR 37,5 mg/cap, Efexor XR 75 mg/cap & Efexor XR 150 mg/cap: 25-09-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ