# 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efexor® XR 37,5 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Efexor® XR 75 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Efexor® XR 150 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης.

# 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ και ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Bενλαφαξίνη 37,5 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης:

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

Bενλαφαξίνη 75 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης:

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

Bενλαφαξίνη 150 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης:

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](#_6.1_List_of).

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Bενλαφαξίνη 37,5 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Αδιαφανές ανοιχτό γκρι πώμα και ανοιχτό ροδακινί σώμα τυπωμένο σε κόκκινο με ‘W’ και ‘37,5’, σκληρό καψάκιο ζελατίνης νούμερο 3.

Bενλαφαξίνη 75 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Ανοιχτά ροδακινή καψάκια τυπωμένα σε κόκκινο με ‘W’ και ‘75’ σκληρό καψάκιο ζελατίνης νούμερο 1.

Bενλαφαξίνη 150 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Ανοιχτά σκούρα πορτοκαλί καψάκια τυπωμένα σε ασπρο με ‘W’ και ‘150’, σκληρό καψάκιο ζελατίνης νούμερο 0.

# 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Για την πρόληψη της επανεμφάνισης νέων επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

Θεραπεία της Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής.

Θεραπεία της Κοινωνικής Αγχώδους Διαταραχής.

Θεραπεία της διαταραχής πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης

### 

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαξίνης 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. Έαν η σοβαρότητα του συμπτώματος, το δικαιολογεί κλινικά, αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνουν σε πιο συχνά διαστήματα, που δεν είναι μικρότερα των 4 ημερών.

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

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

Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από υποχώρηση συμπτωμάτων.

### Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή (ΓΑΔ)

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

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

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

### Κοινωνική Αγχώδης Διαταραχή (ΚΑΔ)

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

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

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

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

### Διαταραχή Πανικού

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

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

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

### Χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς

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

### Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Δεν συνιστάται η χορήγηση της βενλαφαξίνης σε παιδιά και εφήβους.

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

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

### Χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, γενικώς η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Ωστόσο, λόγω της διακύμανσης της κάθαρσης σε διαφορετικά άτομα, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

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

### Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Αν και δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης 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 ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min), η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Εξαιτίας της διακύμανσης της κάθαρσης σε διαφορετικά άτομα, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

### Σύνδρομο στέρησης που εμφανίζεται με τη διακοπή της βενλαφαξίνης

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαξίνη, η δόση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία για μια περίοδο τουλάχιστον μιας με δύο εβδομάδων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των συμπτώματων εκ διακοπής (βλ. [παραγράφους 4.4 και 4.8](#_4.8_Undesirable_effects)). Εαν εμφανισθούν μη ανεκτά συμπτώματα ως επακόλουθο της μείωσης της δόσης ή της διακοπής της θεραπείας, μπορεί να επαναληφθεί η προηγουμένως συνταγογραφούμενη δόση. Επομένως, ο γιατρός μπορεί να συνεχίζει τη βαθμιαία μείωση της δόσης αλλά με διαφορετικό ρυθμό .

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαξίνης 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 μασσώνται ή να διαλύονται.

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

Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαξίνης 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 οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η συγχορήγηση με μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης του Συνδρόμου Σεροτονίνης με συμπτώματα όπως διέγερση, τρόμος και υπερθερμία. Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να παρέλθουν τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο αναστολέα της ΜΑΟ.

Η βενλαφαξίνη πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με μη αναστρέψιμο αναστολέα ΜΑΟ (βλ. [παραγράφους 4.4 και 4.5](#_4.5_Interaction_with)).

## 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

### Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση

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

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

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι΄αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

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

### Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

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

### Σύνδρομο Σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, η ανάπτυξη ενός απειλητικού για τη ζωή Συνδρόμου Σεροτονίνης ή αντιδράσεων που ομοιάζουν με το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο μπορεί να παρατηρηθεί με τη θεραπεία με βενλαφαξίνη, ειδικά κατά την ταυτόχρονη χρήση άλλων σεροτονινεργικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, SNRIs και των τριπτανών), με παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης, όπως αναστολείς MAO (π.χ. μπλε του μεθυλενίου), ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ντοπαμινικούς ανταγωνιστές (βλ. [παραγράφους 4.3 και 4.5](#_4.5_Interaction_with)).

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

Το Σύνδρομο Σεροτονίνης στην ποιο σοβαρή μορφή του μπορεί να μιμείται το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, το οποίο περιλαμβάνει υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, δυσαυτονιμία με πιθανή ταχεία διακύμανση των ζωτικών σημείων και μεταβολές της διανοητικής κατάστασης.

Αν η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαξίνη 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 χορήγηση βενλαφαξίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δε συνιστάται.

### Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

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

### Αρτηριακή πίεση

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

### Καρδιοπάθεια και κίνδυνος αρρυθμίας

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

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί με τη χρήση βενλαφαξίνης ιδιαίτερα σε υπερδοσολογία. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου και οφέλους πριν την συνταγογράφηση της βενλαφαξίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας.

### Σπασμοί

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

### Υπονατριαιμία

Με τη βενλαφαξίνη μπορεί να παρατηρηθεί υπονατριαιμία και/ή Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion SIADH). Αυτό παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με υποογκαιμία, ή αφυδατωμένους ασθενείς,. Ηλικιωμένοι, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, και ασθενείς με υποογκαιμία μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτό το γεγονός.

### Μη φυσιολογικές αιμορραγικές εκδηλώσεις

Φάρμακα που αναστέλλουν την πρόσληψη σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Ο κίνδυνος αιμορραγίας του δέρματος και των βλεννογόνων συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη. Όπως και με άλλους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, η βενλαφαξίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση, συμπεριλαμβάνοντας τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα και αναστολείς αιμοπεταλίων.

### Χοληστερόλη στον ορό

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

### Συγχορήγηση με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας

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

### Μανία/υπομανία

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

### Επιθετικότητα

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

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

### Διακοπή της θεραπείας

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

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

Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

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

Ξηροστομία

Ξηροστομία αναφέρεται στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν βενλαφαξίνη. 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 βενλαφαξίνη μπορεί να μεταβάλλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και/ή των από του στόματος αντιδιαβητικών.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Αναστολείς της ΜΑΟ:

*Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της ΜΑΟ*

Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μη αναστρέψιμους, μη εκλεκτικούς αναστολείς της ΜΑΟ. Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο μη εκλεκτικό αναστολέα της ΜΑΟ. Η βενλαφαξίνη πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν ξεκινήσει η θεραπεία με έναν μη αναστρέψιμο μη εκλεκτικό αναστολέα της ΜΑΟ (βλ. [παραγράφους 4.3](#_4.3_Contraindications) και 4.4).

*Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας της ΜΑΟ-Α (μοκλοβεμίδη)*

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός βενλαφαξίνης με έναν αναστρέψιμο και εκλεκτικό αναστολέα της ΜΑΟ όπως είναι η μοκλοβεμίδη λόγω του κινδύνου Συνδρόμου Σεροτονίνης. Μετά τη θεραπεία με έναν αναστρέψιμο αναστολέα της ΜΑΟ, 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 ΜΑΟ (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αναστρέψιμος,μη εκλεκτικός αναστολέας της ΜΑΟ (λινεζολίδη)*

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

Σε ασθενείς, οι οποίοι πρόσφατα διέκοψαν τη χρήση ενός αναστολέα της ΜΑΟ και ξεκίνησαν τη χρήση βενλαφαξίνης, ή που πρόσφατα διέκοψαν τη θεραπεία με βενλαφαξίνη πριν την έναρξη της λήψης ενός αναστολέα της ΜΑΟ, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές περιελάμβαναν τρόμο, μυοκλονία, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, εξάψεις, ζάλη και υπερθερμία με χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, σπασμούς και θάνατο.

### Σύνδρομο Σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη μπορεί να παρατηρηθεί Σύνδρoμο Σεροτονίνης (Σεροτονινεργικό Σύνδρομο), μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων, που μπορεί να επηρεάζουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (που περιλαμβάνουν τις τριπτάνες, τους SSRIs, τους SNRIs, το λίθιο, την σιμπουτραμίνη , την τραμαδόλη ή το Βότανο του Αγ. Ιωάννη (St. John's wort [Hypericum perforatum]), με φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς ΜΑΟ π.χ. μπλε του μεθυλενίου) ή με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης)

Αν απαιτείται κλινικά η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαξίνη και έναν SSRI, έναν SNRI ή έναν αγωνιστή του υποδοχέα της σεροτονίνης (τριπτάνη), συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και τις αυξήσεις της δόσης. Η ταυτόχρονη χρήση της βενλαφαξίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δεν συνιστάται (βλ. [παράγραφο 4.4](#_4.4_Special_warnings)).

### Ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ

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

### Αιθανόλη

Η χορήγηση βενλαφαξίνης δεν ενίσχυσε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που προκαλούσε η αιθανόλη. Παρόλα αυτά, όπως με όλες τις ουσίες που επενεργούν στο ΚΝΣ, συνιστάται στους ασθενείς να μη γίνεται κατανάλωση αλκοόλ.

#### Επίδραση άλλων φαρμάκων στη βενλαφαξίνη

##### Κετοκοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με κετοκοναζόλη σε άτομα με εκτεταμένο (EM) και περιορισμένο (PM) δια του CYP2D6 μεταβολισμό, κατέδειξε υψηλότερη AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη) βενλαφαξίνης (70% και 21% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) και Ο-δυσμεθυλβενλαφαξίνης ( 33% και 23% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα ) μετά τη χορήγηση της κετοκοναζόλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελιθρομυκίνη) και της βενλαφαξίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της βενλαφαξίνης και της Ο-δυσμεθυλβενλαφαξίνης . Επομένως, απαιτείται προσοχή αν η θεραπεία του ασθενή περιλαμβάνει συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και της βενλαφαξίνης.

#### Επίδραση της βενλαφαξίνης σε άλλα φάρμακα

##### Λίθιο

Κατά τη συγχορήγηση της βενλαφαξίνης με λίθιο μπορεί να παρατηρηθεί Σύνδρομο Σεροτονίνης (βλ. Σύνδρομο Σεροτονίνης).

##### Διαζεπάμη

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

*Ιμιπραμίνη*

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

##### Αλοπεριδόλη

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

##### Ρισπεριδόνη

H βενλαφαξίνη προκάλεσε αύξηση της AUC της ρισπεριδόνης κατά 50% αλλά δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ολικής δραστικής ουσίας (ρισπεριδόνη και 9-υδροξυρισπεριδόνη). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

##### Μετοπρολόλη

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

##### Ινδιναβίρη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με ινδιναβίρη έδειξε 28% μείωση της AUC και 36% μείωση της Cmax για την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της Ο-δυσμεθυλβενλαφαξίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

### Κύηση

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

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. [παράγραφο 5.3](#_5.3_Preclinical_safety)). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Η βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνη χρησιμοποιηθεί μέχρι τη γέννηση ή για διάστημα μέχρι λίγο πριν τη γέννηση μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογνά , συμπτώματα από τη διακοπή . Ορισμένα νεογνά που εκτέθηκαν στη βενλαφαξίνη κατά το τέλος του τρίτου τριμήνου ανέπτυξαν επιπλοκές, για τις οποίες απαιτήθηκε η παρεντερική σίτιση, η αναπνευστική υποστήριξη ή η παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να προκύψουν αμέσως μετά τον τοκετό.

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

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογέννητα έαν 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 σεροτονεργικών επιδράσεων είτε συμπτώματα έκθεσης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές οι επιπλοκές παρατηρούνται αμέσως ή μέσα σε 24 ώρες μετά τον τοκετό.

### Γαλουχία:

Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η Ο-δυσμεθυλβενλαφαξίνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για βρέφη που θήλαζαν και 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 αποκλεισθεί ο κίνδυνος για τα μωρά που θηλάζουν. Ωστόσο, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί/σταματήσει ο θηλασμός, ή θα συνεχισθεί/διακοπεί η θεραπεία με το Efexor® XR , λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη του παιδιού από το θηλασμό και τα οφέλη από τη θεραπεία με τo Efexor® XR για τη γυναίκα.

## 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οποιοδήποτε ψυχοφάρμακο μπορεί να βλάψει την κρίση, τη σκέψη, και την κινητική δεξιότητα. Ωστόσο κάθε ασθενής που λαμβάνει βενλαφαξίνη πρέπει να είναι προσεκτικός όσον αφορά την ικανότητα του για οδήγηση ή χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά (≥1/10) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες ήταν ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία, και εφίδρωση (περιλαμβανομένων και των νυκτερινών εφιδρώσεων).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα ανά σύστημα του οργανισμού και συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως, <1/10), μη συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| **Σύστημα Οργανισμού** | **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Μη Συχνές** | **Σπάνιες** | **Μη γνωστές** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  |  |  | Θρομβοκυτοπενία, Aιματολογική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένων ακκοκιοκυττάρωσης, απλαστικής αναιμίας, ουδετεροπενίας, πανκυτοπενίας |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  |  |  | Αναφυλακτική αντίδραση |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος |  |  |  |  | Συνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  | Μειωμένη όρεξη |  |  | Υπονατριαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Συγχυτική κατάσταση, Αποπροσωποποίηση, Ανοργασμία,Μειωμένη λίμπιντο, Νευρικότητα, Αϋπνία, Ανώμαλα όνειρα | Ψευδαισθήσεις, Αποπραγματοποίηση, Διέγερση, Μη φυσιολογικός οργασμός (θήλυ), Απάθεια, Υπομανία, Τριγμός των οδόντων | Μανία | Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές\*,  Παραλήρημα, Επιθετικότητα\*\* |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη, Κεφαλαλγία\*\*\* | Υπνηλία, Τρόμος, Παραισθησία, Υπερτονία | Ακαθησία, Ψυχοκινητική ανησυχία,Συγκοπή, ,Μυοκλονία, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Διαταραχή ισορροπίας, Δυσγευσία | Σπασμοί | Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΝΜS), Σύνδρομο Σεροτονίνης, Παραλήρημα, Εξωπυραμιδική διαταραχή(συμπεριλαμβανομένης της δυστονίας και της δυσκινησίας), Βραδυκινησία, |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Διαταραχές της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, , Μυδρίαση, Διαταραχή της προσαρμογής |  |  | Γλαύκωμα κλειστής γωνίας |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου |  | Εμβοές |  |  | Ίλιγγος |
| Καρδιακές διαταραχές |  | Αίσθημα παλμών | Ταχυκαρδία |  | Κοιλιακή μαρμαρυγή, Κοιλιακή ταχυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) |
| Αγγειακές διαταραχές |  | Υπέρταση, Αγγειοδιαστολή (κυρίως έξαψη), | Ορθοστατική υπόταση, |  | Υπόταση, Αιμορραγία (αιμορραγία βλεννογόνου) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  | Χασμουρητό |  |  | Πνευμονική ηωσινοφιλία |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Ναυτία, Ξηροστομία | Έμετος, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα | Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα |  | Παγκρεατίτιδα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  |  |  |  | Ηπατίτιδα, Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Υπεριδρωσία (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων ) |  | Αγγειοοίδημα , Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Εκχύμωση, Εξάνθημα, Αλωπεκία, |  | Σύνδρομο Stevens Johnson, Πολύμορφο ερύθημα,  Τοξική επιδερμική νεκρόλυση,  Κνησμός, Κνίδωση |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  |  |  |  | Ραβδομυόλυση |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  | Δυσουρία (κυρίως δυσκολία στην ούρηση), Αυξημένη συχνότητα ούρησης | Κατακράτηση ούρων | Ακρά-τεια ούρων |  |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  | Διαταραχές εμμήνου ρύσης σχετιζόμενες με αυξημένη αιμορραγία ή ακανόνιστη αιμορραγία (π.χ. μηνορραγία, μηνομητρορραγία), Διαταραχές εκσπερμάτισης, Στυτική δυσλειτουργία |  |  |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |  | Αίσθημα αδυναμίας Κόπωση, Ρίγη |  |  |  |
| Παρακλινικές εξετάσεις |  | Χοληστερόλη αίματος αυξημένη | Σωματικό βάρος αυξημένο, Σωματικό βάρος μειωμένο |  | Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Χρόνος ροής παρατεταμένος, Προλακτίνη αίματος αυξημένη |

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

\*\*Βλ. παράγραφο 4.4

\*\*\* Σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της κεφαλαλγίας ήταν παρόμοια για τη βενλαφαξίνη και το εικονικό φάρμακο

Η διακοπή της βενλαφαξίνης (ειδικά όταν είναι αφνίδια) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα στέρησης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (περιλαμβανομένης της αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή ανησυχία, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, ίλιγγος, κεφαλαλγία, σύνδρομο γρίπης, είναι η πιο συνήθεις αντιδράσεις που αναφέρονται. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια και αυτοπεριοριζόμενα· ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Επομένως, συνιστάται βαθμιαία μείωση και διακοπή της δόσης όταν η θεραπεία με βενλαφαξίνη δεν απαιτείται (βλ. [παραγράφους 4.2 και 4.4](#_4.4_Special_warnings)).

### Παιδιατρικοί αθενείς

Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων της βενλαφαξίνης (σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) 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](#_4.4_Special_warnings)).

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, που σχετίζονταν με τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Υπήρξαν επίσης αυξημένες αναφορές εχθρικής συμπεριφοράς και ιδιαίτερα σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αναφορές αυτοτραυματισμού.

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

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

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

### Συνιστώμενη θεραπεία

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

# 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά- κωδικός ATC : NO6A X16

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

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

Η βενλαφαξίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουσκαρινικούς, 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 εμφανίζονται με άλλα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η βενλαφαξίνη δεν αναστέλλει τη δράση του υποδοχέα της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟ).

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

### Επεισόδια Μείζονος κατάθλιψης

### 

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

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

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

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (ΓΑΔ) τεκμηριώθηκε σε δύο μελέτες 8 εβδομάδων, καθορισμένης δόσης, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (75 έως 225 mg/ημέρα), σε μια μελέτη 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθορισμένης δόσης (75 έως 225 mg/ημέρα), και σε μια μελέτη 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κυμαινόμενης δόσης (37,5, 75 και 150 mg/ημέρα) σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Ενώ υπήρχαν στοιχεία για την ανωτερότητα της δόσης του 37,5mg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου, αυτή η δόση δεν ήταν τόσο σταθερά αποτελεσματική όσο οι υψηλότερες δόσεις.

Κοινωνική Αγχώδης Διαταραχή

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

Διαταραχή Πανικού

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία της διαταραχής πανικού τεκμηριώθηκε με δύο διπλά-τυφλές, 12 εβδομάδων, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με διαταραχή πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία. Η αρχική δόση στις μελέτες διαταραχής πανικού ήταν 37,5 mg/ημέρα για 7 ημέρες. Οι ασθενείς τότε έλαβαν καθορισμένες δόσεις των 75 ή 150mg/ημέρα στη μία μελέτη και των 75 ή 225mg/ημέρα στην άλλη μελέτη.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βενλαφαξίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα, κυρίως στον ενεργό της μεταβολίτη Ο-δυσμεθυλβενλαφαξίνη (ODV). Ο χρόνος ημιζωής (μέσος όρος ± SD) της βενλαφαξίνης και της ODVστο πλάσμα είναι 5±2 ώρες και 11±2 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της βενλαφαξίνης και της ODV επιτυχάνονται εντός 3 ημερών από την θεραπεία με πολλαπλές χορηγούμενες δόσεις από το στόμα. Η βενλαφαξίνη και η ODV διαθέτουν γραμμική κινητική σε δοσολογικό εύρος 75 mg έως 450 mg/ημέρα.

### Απορρόφηση

Τουλάχιστον το 92% μιας απλής δόσης βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης απορροφάται. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 40% με 45% εξαιτίας του προσυστηματικού μεταβολισμού. Μετά τη χορήγηση βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, της βενλαφαξίνης και της ODV παρατηρούνται σε 2 και 3 ώρες, αντιστοίχως . Μετά τη χορήγηση της βενλαφαξίνης σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της βενλαφαξίνης και της ODV επιτυγχάνονται στις 5,5 και στις 9,0 ώρες αντίστοιχα. Όταν χορηγούνται ισοδύναμες ημερήσιες δόσεις βενλαφαξίνης 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 βενλαφαξίνης και της ODV.

### Κατανομή

Η βενλαφαξίνη και η ODV συνδέονται σε ελάχιστο βαθμό σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις με τις πρωτεΐνες του ανθρωπίνου πλάσματος (27% και 30%, αντιστοίχως). Ο όγκος κατανομής της βενλαφαξίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 4,4±1,6 L/kg μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

### Μεταβολισμός

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

### Απέκκριση

Η βενλαφαξίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Περίπου το 87% μιας δόσης βενλαφαξίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες είτε ως αμετάβλητη βενλαφαξίνη (5%), είτε ως μη συζευγμένη ODV (29%), είτε ως συζευγμένη ODV (26%), ή με τη μορφή άλλων αδρανών μεταβολιτών μικρής σημασίας (27%). Η μέση τιμή ± SD της κάθαρση της βενλαφαξίνης και της ODV στο πλάσμα είναι 1,3±0,6 L/h/kg και 0,4±0,2 L/h/kg , αντιστοίχως.

#### Ειδικοί Πληθυσμοί

##### Ηλικία και φύλο

Η ηλικία και το φύλο των ασθενών δεν επηρεάζουν σημαντικά την φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της ODV.

##### Άτομα με έντονη / μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6

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

##### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε άτομα με Child-Pugh A (ήπια ηπατική ανεπάρκεια ) και Child-Pugh Β ( μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια) οι χρόνοι ημιζωής της βενλαφαξίνης και της ODV παρατάθηκαν σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης βενλαφαξίνης και ODV μειώθηκε. Παρατηρήθηκε σημαντικός βαθμός διακύμανσης μεταξύ των ατόμων. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. [παράγραφο 4.2](#_4.2_Posology_and)).

##### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση ο χρόνος ημιζωής της βενλαφαξίνης επιμηκύνθηκε κατά 180% και η κάθαρση μειώθηκε κατά 57% σε σύγκριση με υγιή άτομα ενώ για την ODV, ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνθηκε κατά 142% και η κάθαρση μειώθηκε κατά 56% . Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση (βλ. [παράγραφο 4.2](#_4.2_Posology_and)).

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

# 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενλαφαξίνη 37,5 mg:

*Συστατικά καψακίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Αιθυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Τάλκης

*Περίβλημα καψακίου:*

Ζελατίνη

Μέλαν, ερυθρό και κίτρινο οξείδια του σιδήρου (Ε172)

Διοξείδιο τιτανίου (Ε171)

*Μελάνι εντύπωσης καψακίου:*

Shellac

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172)

Υδροξείδιο του αμμωνίου

Σιμεθικόνη

Προπυλενογλυκόλη

Βενλαφαξίνη 75 mg:

*Συστατικά καψακίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Αιθυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Τάλκης

*Περίβλημα καψακίου:*

Ζελατίνη

Ερυθρό και κίτρινο οξείδια του σιδήρου (Ε172)

Διοξείδιο τιτανίου (Ε171)

*Μελάνι εντύπωσης καψακίου:*

Shellac

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172)

Υδροξείδιο του αμμωνίου

Σιμεθικόνη

Προπυλενογλυκόλη

Βενλαφαξίνη 150 mg:

*Συστατικά καψακίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Αιθυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Τάλκης

*Περίβλημα καψακίου:*

Ζελατίνη

Ερυθρό και κίτρινο οξείδια του σιδήρου (Ε172)

Διοξείδιο τιτανίου (Ε171)

*Μελάνι εντύπωσης καψακίου:*

Shellac

Προπυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο του νατρίου

Ποβιδόνη

Διοξείδιο τιτανίου (Ε171)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

## 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη 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:

Βενλαφαξίνη 37,5 mg:

Διαφανές ή αδιαφανές PVC/ φύλλο Αλουμινίου ή PVC/Aclar/ φύλλο Αλουμινίου blister συσκευασία των 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 70 (10x7) ή 1x70

PVC/ φύλλο Αλουμινίου blister συκευασίες μονάδων δόσης των 14, 28, 84, 100

Υψηλής πυκνότητας φιάλες πολυαιθυλενίου (HDPE) των 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 70

Βενλαφαξίνη 75 mg:

Διαφανές ή αδιαφανές PVC/ φύλλο Αλουμινίου ή PVC/Aclar/ φύλλο Αλουμινίου blister συσκευασία των 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 500 (10x50), 1000 (10x100)

PVC / φύλλο Αλουμινίου blister συκευασίες μονάδων δόσης των 14, 28, 84, 100

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

Βενλαφαξίνη 150 mg:

Διαφανές ή αδιαφανές PVC/ φύλλο Αλουμινίου ή PVC/Aclar/ φύλλο Αλουμινίου blister συσκευασία των 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100. Νοσοκομειακές συσκευασίες των 500 (10x50), 1000 (10x100)

PVC / φύλλο Αλουμινίου blister συκευασίες μονάδων δόσης των 14, 28, 84, 100

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

2.Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά:

Βενλαφαξίνη 37,5 mg:

Διαφανές ή αδιαφανές PVC/ φύλλο Αλουμινίου ή PVC/Aclar/ φύλλο Αλουμινίου blister συσκευασία των 7.

Βενλαφαξίνη 75 mg:

Διαφανές ή αδιαφανές PVC/ φύλλο Αλουμινίου ή PVC/Aclar/ φύλλο Αλουμινίου blister συσκευασία των 28.

Βενλαφαξίνη 150 mg:

Διαφανές ή αδιαφανές PVC/ φύλλο Αλουμινίου ή PVC/Aclar/ φύλλο Αλουμινίου blister συσκευασία των 28.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E., Λ. Μεσογείων 243, 15451, Νέο Ψυχικό, Αθήνα

τηλ.: 210 6785800, 210 8199 000

φαξ: 210 6785800, 210 8199 000

# ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Efexor® XR 37,5 mg/cap: 75234/1-11-2011

Efexor® XR 75 mg/cap: 75232/1-11-2011

Efexor® XR 150 mg/cap: 75233/1-11-2011

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

**Ημερομηνία πρώτης έγκρισης της άδειας:**

Efexor® XR 37,5mg/cap: 10-9-2007

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

**Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης της άδειας:**

Efexor® XR 37,5 mg/cap, Efexor® XR 75 mg/cap &Efexor® XR 150 mg/cap:1-11-2011

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1-11-2011