

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

DEPREVIX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Κάθε δισκίο περιέχει Υδροχλωρική βενλαφαζίνη που αντιστοιχεί σε 37.5 mg, 50 mg και 75 mg βενλαφαζίνης

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Το DEPREVIX ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των μορφών κατάθλιψης,
- Το DEPREVIX ενδείκνυται για την πρόληψη των υποτροπών της κατάθλιψης ή για την πρόληψη της επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η λήψη του DEPREVIX με το φαγητό.

Συνήθης δόση

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δοσολογία του DEPREVIX είναι 75mg την ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις (37,5mg δύο φορές ημερησίως).

Όταν απαιτείται, η δοσολογία του DEPREVIX μπορεί να αυξηθεί κατά 75mg/ ημέρα, σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 ημερών. Η δόση βενλαφαζίνης μπορεί να αυξηθεί έως 225mg/ημέρα σε ασθενείς που πάσχουν από μετρίου βαθμού κατάθλιψη και μέχρι 375mg/ημέρα σε ασθενείς που πάσχουν από βαριά κατάθλιψη.

Η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία δισκίων DEPREVIX είναι 375mg ημερησίως, η οποία χορηγείται γενικώς σε τρεις διαιρεμένες δόσεις.

Ταχεία έναρξη δράσης:

Όταν είναι επιθυμητή η ταχεία έναρξη δράσης του φαρμάκου, π.χ σε μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη ή σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι 75-150mg την ημέρα χορηγούμενη σε δύο έως τρεις δόσεις.

Η ημερήσια δοσολογία πρέπει κατόπιν να αυξάνεται κατά 50-75mg, κάθε 2 έως 3

ημέρες ώστε η ημερήσια δόση να φτάσει τα 300mg μέσα σε μία εβδομάδα. Η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία είναι 375mg την ημέρα. Δόσεις μεγαλύτερες της δόσης έναρξης πρέπει να χορηγούνται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις. Η δόση συντήρησης πρέπει να καθορίζεται βάσει της ανταπόκρισης και ανεκτικότητας του ασθενή.

Συντήρηση/ Συνέχιση/ Μακροχρόνια θεραπεία Κατάθλιψη

Είναι γενικά παραδεκτό ότι στα οξεία επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτείται η συνέχιση της φαρμακευτικής θεραπείας για αρκετούς μήνες. Η βενλαφαζίνη έχει φανεί αποτελεσματική κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας έως 12 μήνες.

Πρόληψη υποτροπών & επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης

Συνήθως η δοσολογία για την πρόληψη της υποτροπής ή την πρόληψη της επανεμφάνισης ενός νέου επεισοδίου είναι παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται κατά την αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά για να εκτιμάται το όφελος της μακροχρόνιας θεραπείας.

Ο γιατρός θα πρέπει να επανεκτιμά περιοδικά την ωφέλεια της μακροχρόνιας θεραπείας με DEPREVIX για κάθε ασθενή.

Διακοπή της χορήγησης του DEPREVIX

Συνιστάται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαζίνη.

Εάν η βενλαφαζίνη έχει χορηγηθεί για περισσότερο από 6 εβδομάδες, συνιστάται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας για περίοδο τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη βαθμιαία μείωση της δοσολογίας μέχρι τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από τη δοσολογία, τη διάρκεια της θεραπείας και τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ασθενείς με Νεφρική ή Ηπατική Ανεπάρκεια

Ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν μικρότερες δόσεις βενλαφαζίνης.

Η ολική ημερήσια δόση βενλαφαζίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 25% έως 50% σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με ρυθμό σπειραματικής διήθησης 10 έως 70 ml/min.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση πρέπει να μειωθεί η ολική ημερήσια δόση κατά 50% και η χορήγηση να γίνεται μετά το πέρας της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να μειωθεί η ολική ημερήσια δόση κατά 50%.

Περαιτέρω μείωση της δοσολογίας πρέπει να εξετασθεί για την περίπτωση ασθενών με σοβαρότερη ηπατική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή στη συνήθη δοσολογία για τους υπερήλικες εξαιτίας της ηλικίας τους και μόνο. Κατά την εξατομίκευση της δοσολογίας, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αύξηση των δόσεων.

Παιδιατρική χρήση

Η αποτελεσματικότητα σε άτομα κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί και για αυτό δεν συνιστάται η χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Το DEPREVIX αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αυτό. Αντενδείκνυται η παράλληλη χορήγηση αναστολέων της MAO (monoamine oxidase) (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναστολείς MAO

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, μερικές από τις οποίες ήταν σοβαρές, όταν η θεραπεία βενλαφαζίνης άρχισε λίγο μετά τη διακοπή θεραπείας με αναστολείς MAO ή όταν η χορήγηση των αναστολέων MAO άρχισε λίγο μετά τη διακοπή της βενλαφαζίνης. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονταν τρόμος, κλονικοί σπασμοί, εφίδρωση, ναυτία, έμετος, εξάψεις, ζάλη, υπερθερμία με χαρακτηριστικά ομοιάζοντα με κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, επιληπτικές κρίσεις και θάνατος.

Κατά την παράλληλη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) και αναστολέων MAO έχουν αναφερθεί υπερθερμία, ακαμψία, κλονικοί σπασμοί, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος πιθανόν με ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης περιλαμβανομένης υπερβολικής ανησυχίας που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα, καθώς και εκδηλώσεις που μοιάζουν με κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο. Με την παράλληλη χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αναστολέων MAO έχουν αναφερθεί σοβαρή υπερθερμία και επιληπτικές κρίσεις ορισμένες φορές θανατηφόρες.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις αντιδράσεις καθώς και τις σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αλληλεπιδράσεις, που έχουν αναφερθεί με την παράλληλη ή την επακόλουθη χορήγηση αναστολέων MAO και άλλων αντικαταθλιπτικών με φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες της βενλαφαζίνης, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το DEPREVIX σε συνδυασμό με αναστολείς MAO ή εντός 14 ημερών μετά τη διακοπή θεραπείας με αναστολείς MAO. Πρέπει να παρέλθουν 7 ημέρες τουλάχιστον μετά τη διακοπή του DEPREVIX πριν αρχίσει η χορήγηση ενός αναστολέα MAO.

Οι παραπάνω συστάσεις σχετικά με το διάστημα ανάμεσα στη διακοπή της θεραπείας με κάποιον αναστολέα MAO και την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη βασίζονται σε εκτιμήσεις με τους μη αναστρέψιμους αναστολείς MAO. Ο απαραίτητος χρόνος ανάμεσα στη διακοπή του αναστρέψιμου αναστολέα MAO moclobemide, και στην έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη μπορεί να είναι μικρότερος από 14 ημέρες. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω για τους αναστολείς MAO, πρέπει να εξασφαλίζεται μια ικανοποιητική περίοδος έκπλυσης όταν ο ασθενής αλλάζει από moclobemide σε βενλαφαζίνη. Για την αξιολόγηση της κατάλληλης περιόδου έκπλυσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι φαρμακολογικές ιδιότητες της moclobemide και η κλινική αξιολόγηση για τον κάθε ασθενή.

Τάσεις αυτοκτονίας

Η πιθανότητα απόπειρας αυτοκτονίας ενυπάρχει σε σημαντικό βαθμό σε σοβαρές μορφές κατάθλιψης και ενδέχεται να υλοποιηθεί από τον ασθενή στο αρχικό στάδιο της θεραπείας όταν, ως συνέπεια της τελευταίας, βελτιώνεται η υποβουλησία του ασθενούς.

Συνεπώς η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να συνδυάζεται με την τακτική παρακολούθηση των ασθενών κατά την αρχική φάση της θεραπείας.

Παράλληλα, το φάρμακο θα πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται αρχικά σε ποσότητες τέτοιες που να καλύπτουν τις ανάγκες του ασθενούς μόνο για το διάστημα μέχρι την επόμενη επίσκεψη στον ιατρό. Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σκόπιμης υπέρβασης των θεραπευτικών δόσεων.

Μανία/Υπομανία

Μανία/υπομανία μπορεί να εμφανιστεί σε μικρή μερίδα ασθενών με διαταραχές διάθεσης που έχουν λάβει αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης. Όπως με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας.

Σπασμοί

Σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν στη θεραπεία με βενλαφαζίνη. Όπως με όλα τα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χορηγείται στην αρχή με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών.

Εξάνθηματα

Κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών προ της κυκλοφορίας, το 3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαζίνη εμφάνισε εξάνθημα. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να ειδοποιούν τον γιατρό τους αν εμφανίσουν εξάνθημα, κνίδωση ή κάποιο άλλο σχετικό αλλεργικό φαινόμενο.

Φαρμακευτική εξάρτηση/Απόσυρση

Δεν υπάρχουν έως σήμερα προκλινικές και κλινικές ενδείξεις ότι οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) προκαλούν εξάρτηση.

Ωστόσο, όσον αφορά στην απόσυρση, η απότομη διακοπή της χορήγησης των φαρμάκων αυτών μπορεί να προκαλέσει ορισμένα συμπτώματα (ζάλη, παραισθησίες, κεφαλαλγία, ναυτία, άγχος), που όμως είναι ήπια και παροδικά. Για αυτό το λόγο, με εξαίρεση την φλουοξετίνη, συνιστάται η διακοπή της φαρμακευτικής ουσίας να γίνεται προοδευτικά και πάντοτε σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού.

Σε γενικές όμως γραμμές, επειδή είναι δύσκολο να προβλεφθεί ακριβώς από πειραματικά δεδομένα η εξατομικευμένη αντίδραση του ασθενούς σε φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, θα πρέπει τα φάρμακα αυτά να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα με ιστορικό κατάχρησης ψυχοφαρμάκων.

Νεφροί/Ήπαρ

Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια ή κίρρωση του ήπατος, η κάθαρση της βενλαφαζίνης και του ενεργού μεταβολίτη της μειώθηκε, παρατείνοντας έτσι την ημιπερίοδο ζωής αυτών των ουσιών. Το DEPREVIX, όπως όλα τα αντικαταθλιπτικά, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς και μια μικρότερη δόση ίσως είναι αναγκαία.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν πολύ σπάνιες

σποραδικές αναφορές του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) σε ασθενείς με υποβολαιμία, ή αφυδατωμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων και εκείνων που λαμβάνουν διουρητικά. Μολονότι τα περιστατικά που αναφέρθηκαν συνέβησαν συμπτωματικά με τη χρήση βενλαφαζίνης, η σχέση της θεραπείας με βενλαφαζίνη δεν είναι γνωστή.

Σπάνιες περιπτώσεις υπονατριαιμίας έχουν αναφερθεί με αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, συνήθως σε ασθενείς με υποβολαιμία, ή αφυδατωμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων και εκείνων που λαμβάνουν διουρητικά.. Σπάνιες περιπτώσεις υπονατριαιμίας έχουν επίσης αναφερθεί με τη βενλαφαζίνη, συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς, η οποία οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου.

Αιμορραγικές εκδηλώσεις

Συνιστάται να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι συγχρόνως με τη βενλαφαζίνη λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (πχ. ΜΣΑΦ, ακετυλοσαλικυλικά, τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη) ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο της αιμορραγίας. Καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας δέρματος και βλεννογόνων μπορεί να αυξηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη, όπως και με τους άλλους SSRIs, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση σε αυτά τα σημεία.

Προσοχή επίσης συνίσταται και για ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών καταστάσεων γενικότερα

Εμφραγμα μυοκαρδίου

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.

Υπέρταση

Σε μερικούς ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν βενλαφαζίνη αναφέρθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη.

Μεταβολές στο ΗΚΓ

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σπάνια παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα διαστήματα PR, QRS και QTc του ΗΚΓ σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαζίνη.

Απαιτείται όμως ιδιαίτερη προσοχή όταν η βενλαφαζίνη χορηγείται σε ασθενείς με ανωμαλίες στο ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένης της προϋπάρχουσας επιμήκυνσης του QT διαστήματος.

Καρδιακή συχνότητα

Μπορεί να συμβεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις. Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα που μπορεί να επιδεινωθούν από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Μυδρίαση

Μπορεί να προκληθεί μυδρίαση που να σχετίζεται με τη βενλαφαζίνη. Συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή οι ασθενείς

με κίνδυνο οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Μεταβολές όρεξης- σωματικού βάρους

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

Αύξηση επιπέδων χοληστερόλης στον ορό

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο 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. Κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων χοληστερόλης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς MAO

Η παράλληλη χρήση DEPREVIX σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MAO αντενδείκνυται (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις & Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ

Βάσει του γνωστού μηχανισμού δράσης της βενλαφαξίνης και της πιθανότητας εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται βενλαφαξίνη με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν το σύστημα σεροτονεργικού νευροδιαβιβαστή (όπως τριπτάνες, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή λίθιο).

Διαζεπάμη

Η διαζεπάμη δεν φαίνεται να επιδρά στη φαρμακοκινητική εικόνα είτε της βενλαφαξίνης είτε της O-desmethylvenlafaxine (ODV). Η βενλαφαξίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διαζεπάμης και του ενεργού μεταβολίτη της, της desmethyldiazepam.

Η χορήγηση της βενλαφαξίνης δεν επηρέασε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που επιφέρει η διαζεπάμη.

Λίθιο

Η φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της O-desmethylvenlafaxine (ODV) σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν επηρεάζονται όταν συγχωρηγείται λίθιο. Η βενλαφαξίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εικόνα του λιθίου (βλέπε επίσης «Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ»).

Ινδιναβίρη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με ινδιναβίρη έδειξε 28% μείωση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) και 36% μείωση της C_{max} για την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της O-

desmethylvenlafaxine. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Αλοπεριδόλη

Η βενλαφαξίνη χορηγούμενη σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης μείωσε την ολική κάθαρση της από στόματος δόσης της αλοπεριδόλης κατά 42% και επέφερε μια αύξηση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της αλοπεριδόλης κατά 70%. Επιπλέον, η C_{max} της αλοπεριδόλης αυξήθηκε κατά 88% όταν χορηγήθηκε παράλληλα με βενλαφαξίνη, αλλά ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της αλοπεριδόλης δεν μεταβλήθηκε. Ο μηχανισμός που εξηγεί αυτά τα ευρήματα δεν είναι γνωστός. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις συγχορήγησης βενλαφαξίνης και αλοπεριδόλης.

Σιμετιδίνη

Η σιμετιδίνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ανέστειλε τον μεταβολισμό πρώτης διόδου της βενλαφαξίνης αλλά δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στο σχηματισμό ή την απέκκριση της ODV, που εμφανίζεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες στη συστηματική κυκλοφορία. Έτσι δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δοσολογίας όταν το DEPREVIX χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη. Στους περισσότερους ασθενείς αναμένεται μικρή μόνο αύξηση της συνολικής φαρμακολογικής δράσης της βενλαφαξίνης και της ODV.

Ομως σε ηλικιωμένους, σε υπερτασικούς ή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ήπατος, η αλληλεπίδραση από τη συγχορήγηση της βενλαφαξίνης με σιμετιδίνη δεν είναι γνωστή και μπορεί να είναι εντονότερη, συνεπώς γι' αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση.

Αιθανόλη

Η φαρμακοκινητική εικόνα της βενλαφαξίνης, ODV και της αιθανόλης δεν μεταβλήθηκαν όταν χορηγήθηκαν από κοινού αιθανόλη (0,5g/kg μία φορά ημερησίως) και βενλαφαξίνη σε υγιείς εθελοντές. Η χορήγηση βενλαφαξίνης σε σταθερό δοσολογικό σχήμα δεν ενίσχυσε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που προκαλούσε η αιθανόλη στα ίδια άτομα/πότες, όταν δεν ελάμβαναν βενλαφαξίνη. Παρόλα αυτά, όπως με όλα τα φάρμακα που επενεργούν στο ΚΝΣ, συνιστάται να μη γίνεται κατανάλωση αλκοόλ από άτομα που βρίσκονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη.

Ρισπεριδόνη

Η βενλαφαξίνη προκάλεσε αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της ρισπεριδόνης κατά 32% αλλά δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ολικής δραστικής ουσίας (ρισπεριδόνη και 9-hydroxyrisperidone). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Ιμιπραμίνη

Η βενλαφαξίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ιμιπραμίνης και της 2-OH-imipramine.

Ομως η AUC, C_{max} και C_{min} της desipramine αυξήθηκαν περίπου κατά 35% παρουσία της βενλαφαξίνης. Οι AUCs της 2-OH-desipramine αυξήθηκαν τουλάχιστον κατά 2,5 φορές με 37,5 mg βενλαφαξίνης χορηγούμενα κάθε 12 ώρες και 4,5 φορές με 75

mg χορηγούμενα κάθε 12 ώρες. Η μιπραμίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της ODV. Τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία βενλαφαζίνης και μιπραμίνης. Η κλινική σημασία των αυξημένων επιπέδων της 2-OH-desipramine είναι άγνωστη.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450

In vitro και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαζίνη είναι σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η φαρμακοκινητική όμως εικόνα της βενλαφαζίνης στα άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα έναν αναστολέα CYP2D6 δεν θα είναι σημαντικά διαφορετική συγκριτικά με την φαρμακοκινητική της εικόνα στα άτομα με φτωχό μεταβολισμό CYP2D6 (βλέπε ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ), συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Η βενλαφαζίνη δεν ανέστειλε τα CYP3A4, CYP1A2 και CYP2C9 *in vitro*. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε *in vivo* μελέτες με τις ακόλουθες ουσίες: αλπραζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), καφεΐνη (υπόστρωμα του CYP1A2), τερφεναδίνη (υπόστρωμα του CYP3A4), καρβαμαζεπίνη (υπόστρωμα του CYP3A4), διαζεπάμη (υπόστρωμα του CYP3A4 και του CYP2C19) και CYP2C9.

Καθώς δεν έχουν μελετηθεί οι αλληλεπιδράσεις κατά την παράλληλη λήψη αναστολέων και των δύο μεταβολικών οδών (CYP2D6 και CYP3A4) και βενλαφαζίνης, δεν συνιστάται τέτοια παράλληλη λήψη αναστολέων και των δυο μεταβολικών οδών.

Φάρμακα που δεσμεύονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Η βενλαφαζίνη και η ODV είναι δεσμευμένες κατά 27% και 30% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, και έτσι, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις εξαιτίας της δέσμευσης των πρωτεϊνών με το DEPREVIX και τον κύριο ενεργό μεταβολίτη του.

Άλλα στοιχεία αλληλεπιδράσεων

Από την αναδρομική ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λάμβαναν βενλαφαζίνη μαζί με αντιυπερτασικούς ή υπογλυκαιμικούς παράγοντες σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρξαν ενδείξεις ασυμβατότητας μεταξύ της βενλαφαζίνης και αντιυπερτασικών ή υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Δεν έχουν γίνει κλινικές έρευνες για την εκτίμηση του οφέλους από τη συνδυασμένη χρήση της βενλαφαζίνης με ένα άλλο αντικαταθλιπτικό.

Δεν έχει εκτιμηθεί το όφελος από το συνδυασμό βενλαφαζίνης και θεραπείας ηλεκτροσόκ.

Έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα της κλοζαπίνης μετά τη χορήγηση βενλαφαζίνης, τα οποία προσωρινά συσχετίστηκαν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σπασμών

Βαρφαρίνη

Μπορεί να ενισχυθεί η αντιπηκτική δράση μετά την προσθήκη βενλαφαζίνης στο θεραπευτικό σχήμα με βαρφαρίνη.

Φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Η σύγχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ΜΣΑΦ, ακετυλοσαλικυλικά, τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη) ή άλλα

φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση αυξάνουν τον κίνδυνο εμφανίσεως αιμορραγιών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Σε μία μελέτη τερατογένεσης σε αρουραίους, χορηγήθηκε βενλαφαζίνη από στόματος σε δοσολογίες μέχρι 80 mg/kg/ημέρα (περίπου 11 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Στη δόση 80 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα χαρακτηριζόμενη από καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Το γεγονός αυτό πιθανόν να σχετίζεται με τοξικότητα της μητέρας σε αυτό το επίπεδο δόσης. Δεν υπήρξε επίδραση από καμία δοσολογία στην επιβίωση του εμβρύου και τη μορφολογική του ανάπτυξη. Σε μια άλλη μελέτη τερατογένεσης, δόθηκαν σε κουνέλια ποσότητες βενλαφαζίνης που έφταναν τα 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 12 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Οι ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας, βάσει απορρόφησης και αποβολής του εμβρύου, αυξήθηκαν ελαφρά στη δοσολογία των 90 mg/kg/ημέρα. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να συσχετισθούν με τοξικότητα της μητέρας. Κανένα αποτέλεσμα τερατογένεσης σχετιζόμενο με τη βενλαφαζίνη δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τα δύο είδη και σε καμία δοσολογία. Η ασφάλεια χρήσης της βενλαφαζίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν είναι τεκμηριωμένη. Δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση ή τη γαλουχία εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Θα πρέπει να δοθεί συμβουλή στους ασθενείς να ειδοποιήσουν το γιατρό τους όταν μείνουν έγκυες ή όταν προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Σε προκλινικές μελέτες βρέθηκε ότι η βενλαφαζίνη και η ODV περνούν στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Έχει αναφερθεί ότι η βενλαφαζίνη και η ODV απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των ενδεχομένων ανεπιθύμητων ενεργειών της βενλαφαζίνης σε μωρά που θηλάζουν, πρέπει να αποφασίζεται αν θα σταματήσει ο θηλασμός, ή θα διακοπεί η βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα της βενλαφαζίνης για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αν και έχει δειχθεί ότι η βενλαφαζίνη δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία, αντίληψη ή την πολύπλοκη λειτουργία της συμπεριφοράς σε υγιείς εθελοντές, οποιοδήποτε ψυχοφάρμακο μπορεί να βλάψει την κρίση, τη σκέψη ή την κινητική δεξιότητα. Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι πριν οδηγήσουν επικίνδυνα μηχανήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκινήτων, θα πρέπει να είναι βέβαιοι ότι η φαρμακευτική αγωγή με βενλαφαζίνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα πολλών από τις συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτάται από τη δόση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μειώνονται σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας.

Τα περιστατικά ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα ανά σύστημα του οργανισμού και

με φθίνουσα συχνότητα βάσει των παρακάτω κατηγοριών (συχνότητα κατά CIOMS):

Συχνές: $\geq 1\%$

Μη συχνές: $\geq 0,1\%$ και $< 1\%$

Σπάνιες: $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$

Πολύ σπάνιες: $< 0,01\%$

Σύστημα

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σώμα ως Σύνολο

Συχνές:

Αίσθημα αδυναμίας / κόπωση, κοιλιακός πόνος, τυχαίος τραυματισμός, πόνος στην πλάτη, θωρακικό άλγος, ρίγη, πυρετός, συμπτώματα κρυολογήματος, πονοκέφαλος, λοίμωξη, πόνος στο λαιμό

Μη συχνές:

Αντίδραση φωτοευαισθησίας, οίδημα προσώπου, τραυματισμός από πρόθεση, δυσφορία, μονιλίαση, δυσκαμψία του αυχένα, υπερδοσολογία, πόνος στην πύελο, απόπειρα αυτοκτονίας, σύνδρομο στέρησης

Σπάνιες:

Σκωληκοειδίτιδα, δυσοσμία σώματος, καρκίνωμα, κυτταρίτιδα, δυσοσμία του στόματος, σκωληκοειδίτιδα

Πολύ σπάνιες:

Αναφυλαξία

Καρδιαγγειακό*

Συχνές:

Υπέρταση, αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάψεις), ημικρανία, αίσθημα παλμών

Μη συχνές:

Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτική κρίση, ταχυκαρδία, στηθάγχη, αρρυθμία, εκτακτοσυστολές, περιφερική αγγειακή διαταραχή (κυρίως κρύα πόδια ή και κρύα χέρια), θρομβοφλεβίτιδα

Σπάνιες:

Αρτηρίτιδα, διδυμία, βραδυδουκαρδία, ημισκελικός αποκλεισμός, καρδιαγγειακή νόσος (περιλαμβάνει διαταραχή της μιτροειδούς βαλβίδας και διαταραχές της κυκλοφορίας), εγκεφαλική ισχαιμία, νόσος των στεφανιαίων αγγείων, πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κιρσώδεις φλέβες, φλεβική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες:

Επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)

Πεπτικό

Συχνές:

Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία, δυσπεψία, ερυγές, μετεωρισμός, αύξηση της όρεξης

Μη συχνές:

Τριγμός των δοντιών, κολίτιδα, δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, γαστρεντερικό έλκος,

	ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, αιμορροΐδες, μέλαινα κένωση, έλκος στόματος, στοματική μονιλίαση, αιμορραγία από το ορθό, στοματίτιδα, οίδημα γλώσσας
Σπάνιες:	Χειλίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία των ούλων, αιματέμεση, ειλεΐτιδα, εντερική απόφραξη, σιελόρροια, ίκτερος, πρωκτίτιδα, μαλακές κενώσεις, αποχρωματισμός της γλώσσας
Απροσδιόριστης συχνότητας:	Παγκρεατίτιδα, διάρροια
Ενδοκρινικό	
Σπάνιες:	Βρογχοκοΐλη, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, όζος του θυρεοειδή, θυρεοειδίτιδα
Αίμα/ Λεμφικό	
Μη συχνές:	Εκχύμωση, αιμορραγία των βλεννογόνων, αναιμία, λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, λεμφοαδενοπάθεια, θρομβοκυτταραιμία
Σπάνιες:	Παρατεταμένος χρόνος ροής αίματος, θρομβοκυτοπενία, βασηοφιλία, κυάνωση, ηωσινοφιλία, λεμφοκυττάρωση
Απροσδιόριστης συχνότητας:	Δυσκρασίες αίματος (περιλαμβάνονται ακκοκιοκυττάρωση, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτοπενία)
Μεταβολισμός/ Διατροφή	
Συχνές:	Υπερχοληστεριναιμία (ιδιαίτερα με παρατεταμένη χορήγηση και πιθανόν με υψηλότερες δόσεις), απώλεια σωματικού βάρους, οίδημα
Μη συχνές:	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υπονατριαμία, αύξηση βάρους, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποκαλιαμία, αύξηση της SGOT, αύξηση της SGPT, δίψα
Σπάνιες:	Ηπατίτιδα, σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), μη ανοχή στο αλκοόλ, χολερυθριναιμία, αύξηση της ουρίας, αύξηση της κρεατινίνης, αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης, γλυκοζουρία, ουρική αρθρίτιδα, αιμοχρωμάτωση, υπερασβεστιουρία, υπερκαλιαμία, υπερφωσφαταιμία, υπερουριχαιμία, υπογλυκαιμία, υποφωσφαταιμία, υποπρωτεΐναιμία, ουραιμία
Απροσδιόριστης συχνότητας:	Αύξηση προλακτίνης

Μυοσκελετικό:

Συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία
Μη συχνές:	Αρθρίτιδα, αρθροπάθεια, πόνος στα οστά, οστεόφυτα, θυλακίτιδα, κράμπες στα πόδια, μυασθένεια, τενοντοθυλακίτιδα
Σπάνιες:	Μυοπάθεια, οστεοπόρωση, οστεοσκλήρυνση, παθολογικό κάταγμα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρήξη τένοντα
Απροσδιόριστης συχνότητας:	Ραβδομύλωση

Νευρικό:

Συχνές:	Παράδοξα όνειρα, ελάττωση της libido, ζάλη, ξηροστομία, αυξημένος μυϊκός τόνος, υπερτονία, αϋπνία, νευρική κατάσταση, παραισθησία, καταστολή / υπνηλία, τρόμος, ανησυχία, αμνησία, άγχος, σύγχυση, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, υπαισθησία, τρισμα, ίλιγγος
Μη συχνές:	Απάθεια, παραισθησίες, μυοκλονία, διαταραχή της ομιλίας, αταξία, περιστοματική παραισθησία, ευφορία, εχθρική κατάσταση, υπεραισθησία, υπερκινησία, υποτονία, έλλειψη συντονισμού των κινήσεων, μανιακή αντίδραση, νευραλγία, νευροπάθεια, παρανοϊκή αντίδραση, ψύχωση, εμβροντησία, νευρική σύσπαση του προσώπου
Σπάνιες:	Σπασμοί, μανιακό επεισόδιο, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS), σεροτονινεργικό σύνδρομο, διαταραχή του βαδίσματος, ακαθής, ακινησία, κατάχρηση αλκοόλ, αφασία, βραδυκινησία, στοματο-γλωσσικό σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ψευδαισθησίες, άνοια, δυστονία, παράλυση του προσωπικού νεύρου, σύνδρομο Guillain – Barre, υποκινησία, αύξηση της libido, απώλεια συνείδησης, νευρίτιδα, νυσταγμός, ψυχωτική κατάθλιψη, μείωση των αντανακλαστικών, αύξηση των αντανακλαστικών, ιδεασμός αυτοκαταστροφής, ραιβόκρανο
Απροσδιόριστης συχνότητας:	Διέγερση, παραλήρημα, εξωπυραμιδικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων δυστονίας και δυσκινησίας), όψιμη δυσκινησία, εγκεφαλική αιμορραγία

Αναπνευστικό:

Συχνές:	Χασμουρητό, βρογχίτιδα, αύξηση του βήχα, δύσπνοια, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρινοκολπίτιδα,
Μη συχνές:	Άσθμα, πνευμονική συμφόρηση, ρινορραγία, υπεραερισμός, λαρυγγισμός, λαρυγγίτιδα, πνευμονία, μεταβολή της φωνής
Σπάνιες:	Ατελεκτασία, αιμόπτυση, λόξυγγας, υποαερισμός, υποξία, πλευρίτιδα, πνευμονική εμβολή, νυκτερινή άπνοια, αύξηση των πτυέλων

Απροσδιόριστη
συχνότητας: Πνευμονική ηωσινοφιλία

**Δέρμα και
εξαρτήματά του: τα**

Συχνές: Αυξημένη εφίδρωση (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων)

Μη συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία, ακμή, εύθραυστα νύχια, δερματίτιδα εξ' επαφής, ξηροδερμία, έκζεμα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ψωρίαση, υπερτροφία δέρματος, κνίδωση

Σπάνιες: Οζώδες ερύθημα, αποφολιωτική δερματίτιδα, λειηνοειδής δερματίτιδα, αποχρωματισμός των μαλλιών, δοθιήνωση, δασυτριχισμός, λευκόδερμα, φλυκταινώδες εξάνθημα, σμηγματόρροια, ατροφία δέρματος, αποχρωματισμός του δέρματος, φυσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθημα

Πολύ σπάνιες: Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens – Johnson

Απροσδιόριστη
συχνότητας: Κνησμός

Αισθητηριακό:

Συχνές: Διαταραχή στην προσαρμογή, μυδρίαση, διαταραχές όρασης, διαταραχή του συντονισμού

Μη συχνές: Διαταραχές γεύσης, καταρράκτης, επιπεφυκίτιδα, αλλοίωση του κερατοειδή, διπλωπία, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός πόνος, υπερακουσία, μέση ωτίτιδα, παροσμία, φωτοφοβία, απώλεια της γεύσης, διαταραχή του οπτικού πεδίου

Σπάνιες: Βλεφαρίτιδα, χρωματοψία, οίδημα του επιπεφυκότα, καταστολή των αντανεκλαστικών της κόρης του οφθαλμού, εξώφθαλμος, κώφωση, γλαύκωμα, κερατίτιδα, λαβυρινθίτιδα, μύση, οίδημα της οπτικής θηλής, έξω ωτίτιδα, αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, σκληρίτιδα, υπόσφαγμα, ραγοειδίτιδα, διαταραχή του υαλοειδούς

Απροσδιόριστη
συχνότητας: Εμβοές, θάμβος όρασης

Ουροποιογεννητικό:

Συχνές: Διαταραχές εκσπερμάτισης / οργασμού (άνδρες), ανοργασμία, διαταραχή της στύσης, διαταραχή της ούρησης (κυρίως διστακτικότητα), δυσμηνόρροια, δυσουρία, ανικανότητα, μητρορραγία, διαταραχή του προστάτη (συμπεριλαμβανομένης προστατίτιδας και υπερτροφίας προστάτη), συχνουρία, κολπίτιδα

Μη συχνές:	Ανώμαλος οργασμός (γυναίκες), μηνορραγία, κατακράτηση ούρων, λευκωματουρία, αμηνόρροια, πόνος στην κύστη, πόνος στους μαστούς, κυστίτιδα, αιματουρία, λευκόρροια, νυκτερινή ενούρηση, πολυουρία, πυουρία, ακράτεια ούρων, συχνουρία, κολπική αιμορραγία
Σπάνιες:	Αποβολή, ανουρία, τάση των μαστών, διόγκωση των μαστών, ασβέστιο – κρυσταλλουρία, τραχηλίτιδα, γαλακτόρροια, ινοκυστικοί μαστοί, γυναικομαστία, υπομηνόρροια, πέτρες στους νεφρούς, μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πόνος στους νεφρούς, μαστίτιδα, εμμηνόπαυση, ωθηκική κύστη, παρατεταμένη στύση, ορχίτιδα, πυελονεφρίτιδα, σαλπινγίτιδα, ουρολιθίαση, αιμορραγία από τη μήτρα, σπασμός της μήτρας

*Η θεραπεία με βενλαφαξίνη συσχετίστηκε με αύξηση αρτηριακής πίεσης σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Παρατηρήθηκαν μέσες αυξήσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά περίπου 2 mmHg σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βενλαφαξίνη σε μελέτες πριν την κυκλοφορία στην αγορά σε σύγκριση με λίγο μεγαλύτερες αυξήσεις (περίπου 3,5 mmHg) σε ασθενείς που έπαιρναν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και με τη μείωση κατά περίπου 2 mmHg σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν βενλαφαξίνη σε όλες τις κλινικές μελέτες, το 1,7% κρίθηκε ότι παρουσίασε σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες με βενλαφαξίνη, οι αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν δοσοεξαρτώμενες. Γενικά, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ≤ 200 mg/ημέρα παρουσίασαν μη σημαντικές αυξήσεις, ενώ σε μια βραχείας διάρκειας μελέτη με κυμαινόμενη δοσολογία, η μέγιστη δόση (300-375 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με μέσες αυξήσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 4 mmHg την εβδομάδα 4 και κατά 7 mmHg την εβδομάδα 6. Η ύπαρξη υπέρτασης υπό θεραπεία ή αυξημένης πίεσης αίματος κατά την έναρξη της θεραπείας δεν φαίνεται να αποτελεί προδιάθεση για περαιτέρω αυξήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venlafaxine. Για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της πίεσης του αίματος.

Η βενλαφαξίνη δεν έχει αξιολογηθεί ή χρησιμοποιηθεί σε επαρκή έκταση σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή ασταθή καρδιακή πάθηση. Οι ασθενείς με τέτοια διάγνωση αποκλείστηκαν συστηματικά από οποιαδήποτε κλινική μελέτη κατά τις κλινικές δοκιμές του προϊόντος. Στο σύνολο των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του προϊόντος, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα σε ποσοστό 0,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαξίνη, σε σύγκριση με ποσοστό 0,5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στα διαστήματα PR, QRS ή QTc σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του προϊόντος. Ο μέσος καρδιακός ρυθμός αυξήθηκε περίπου κατά 4 παλμούς/λεπτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαξίνη.

Κλινικά σημαντική αύξηση ή απώλεια βάρους παρατηρήθηκε σε λιγότερους από 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια των μελετών πριν την κυκλοφορία.

Απότομη διακοπή, ή μείωση της δοσολογίας, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων, η συχνότητα των οποίων αυξάνεται με τα αυξημένα επίπεδα δόσης και τη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν άγχος, διέγερση, ανησυχία, σύγχυση, διάρροια, ζάλη, ξηροστομία, αίσθημα κόπωσης, πονοκέφαλο, υπομανία, αϋπνία ή άλλες διαταραχές του ύπνου, υπνηλία, ανορεξία, ναυτία, νευρικότητα, παραισθησία, εμβοές, εφίδρωση, σπασμούς, ίλιγγο, και έμετο. Όταν αυτά τα συμπτώματα συνέβησαν ήταν συνήθως μικρής διάρκειας αλλά σε μερικούς ασθενείς συνεχίζονταν για αρκετές εβδομάδες. Στην πλειοψηφία τους τα συμπτώματα εκ διακοπής είναι ήπια και αντιμετωπίζονται χωρίς θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι εμφανίζονται συμπτώματα από την απότομη διακοπή γενικά των αντικαταθλιπτικών και γι' αυτό συνιστάται η βαθμιαία μείωση της δοσολογίας του DEPREVIX και η παρακολούθηση του ασθενή. Η περίοδος που χρειάζεται για τη μείωση της δοσολογίας εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια της θεραπείας και την ιδιοσυγκρασία του ασθενή (βλ. και 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε τοξικολογικές μελέτες σε ζώα οι τιμές LD₅₀ της από του στόματος λαμβανόμενης βενλαφαξίνης ισοδυναμούν με 45-90 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Υπήρξαν 14 αναφορές οξείας υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες με βενλαφαξίνη που λαμβανόταν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή και αλκοόλη. Η πλειονότητα των αναφορών αφορούσε λήψεις στις οποίες η συνολική δόση της βενλαφαξίνης υπολογίστηκε ότι ήταν αρκετές φορές υψηλότερη της συνήθους θεραπευτικής δόσης. Οι 3 ασθενείς, που πήραν τις μεγαλύτερες δόσεις, υπολογίστηκε ότι είχαν λάβει περίπου 6,75, 2,75 και 2,5g. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθα. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανέφεραν συμπτώματα. Στους υπόλοιπους ασθενείς, η υπνηλία ήταν το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα που αναφέρθηκε.

Στον ασθενή που έλαβε 2,75g βενλαφαξίνης εκδηλώθηκαν 2 γενικευμένοι σπασμοί και επιμήκυνση του QTc στα 500 msec, σε σύγκριση με τα 405 msec πριν την υπερδοσολογία. Ακολούθησε κόμα και δημιουργήθηκε ανάγκη καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Ήπια φλεβοκομβική ταχυκαρδία αναφέρθηκε σε 2 από τους υπόλοιπους ασθενείς.

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία βενλαφαξίνης αναφέρθηκε κυρίως σε συνδυασμένη χορήγηση με άλλα φάρμακα ή/και αλκοόλ. Αναφέρθηκαν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT, ημισκελικό αποκλεισμό, επιμήκυνση του QRS), φλεβοκομβική και κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγος, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης (κυμαινόμενη από υπνηλία μέχρι κόμα), σπασμοί και θάνατοι.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα. Πρέπει να παρακολουθούνται ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία. Να εξασφαλίζεται μια ικανοποιητική οδός αερισμού, οξυγόνωση και τεχνητή αναπνοή. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρρόφησης. 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

επίσης να περιορίσει την απορρόφηση του φαρμάκου. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα για τη βενλαφαζίνη.

Δεν είναι πιθανό να υπάρξει όφελος από πρόκληση διούρησης, αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση και αφαιμαζομετάγγισης.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210-7793777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: NO6AX16 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικό

Η βενλαφαζίνη είναι αντικαταθλιπτικό χωρίς χημική συγγένεια με τις τρικυκλικές, τετρακυκλικές ή άλλες διαθέσιμες αντικαταθλιπτικές ουσίες.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης του βενλαφαζίνης πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, ODV, είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαζίνη αναστέλλει επίσης ασθενώς την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης.

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να μειώσουν τη διεγερσιμότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων μόνο μετά από χρόνια χορήγηση. Αντίθετα, η βενλαφαζίνη και ODV μειώνουν την β-αδρενεργική διεγερσιμότητα τόσο με την εφάπαξ όσο και μετά από χρόνια χορήγηση. Το γεγονός αυτό δείχνει μια πιο γρήγορη έναρξη δράσης για την βενλαφαζίνη. Η βενλαφαζίνη και η ODV φαίνεται να είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών.

Η βενλαφαζίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουςκαρινικούς, H₁ - ισταμινεργικούς ή α₁ - αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου.

Η βενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τη δράση της μονοαμινοξειδάσης MAO.

Μελέτες *in vitro* αποκάλυψαν ότι η βενλαφαζίνη δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους υποδοχείς οπίου, βενζοδιαζεπίνης, φαινυλκλικλιδίνης (PCP) ή με τους υποδοχείς του N-μεθυλ-d-ασπαρτικό οξύ (NMDA). Η βενλαφαζίνη επίσης δεν προκαλεί απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στον εγκέφαλο. Δεν έχει σημαντική διεγερτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα των τρωκτικών. Σε μελέτες διαφοροποίησης φαρμάκων με πρωτεύοντα θηλαστικά, η βενλαφαζίνη δεν επέδειξε σημαντική συσχέτιση με κατάχρηση διεγερτικού ή κατασταλτικού τύπου.

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης τεκμηριώθηκε με πέντε, τυχαιοποιημένες, διπλές – τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας μελέτες. Τέσσερις από αυτές τις πέντε μελέτες ήταν διάρκειας 6 εβδομάδων σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-III και DSM-III-R για μείζονα κατάθλιψη. Από αυτές τις τέσσερις μελέτες, οι δύο αξιολόγησαν το η βενλαφαζίνη σε δοσολογία που κυμαινόταν από 75 έως 200 mg ημερησίως, ή 75 έως 225 mg ημερησίως. Μία από τις τέσσερις μελέτες, αξιολόγησε τη βενλαφαζίνη σε καθορισμένες δόσεις των 75, 150 έως 225 και 300 έως 375 mg ημερησίως. Η τέταρτη μελέτη αξιολόγησε τη βενλαφαζίνη σε καθορισμένες δόσεις των 25, 50 έως

75 και 150 έως 200 mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η βενλαφαζίνη σε δόσεις που κυμαίνονται από 75 έως 225mg ημερησίως, ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου και από αυτά υποδεικνύεται ότι υπάρχει δόσοεξαρτώμενη σχέση έως τα 225 mg ημερησίως. Μια από τις πέντε μελέτες ήταν τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, τεσσάρων εβδομάδων σε ενδοοικογενειακούς ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-III-R για μείζονα κατάθλιψη με μελαγχολία. Η δοσολογία βενλαφαζίνης αυξήθηκε γρήγορα έως τα 375mg ημερησίως. Μια μέση δόση περίπου 350 mg ημερησίως ήταν αποτελεσματική σε ασθενείς με βαριάς μορφής κατάθλιψη.

Μία μελέτη με καταθλιπτικούς εξωοικογενειακούς ασθενείς οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη βενλαφαζίνη (δισκία) κατά τη διάρκεια αρχικής φάσης ανοιχτής (open label) θεραπείας διάρκειας 6 μηνών και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία συντήρησης με βενλαφαζίνη ή εικονικό φάρμακο για 12 μήνες, επέδειξε ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών για τους ασθενείς που ελάμβαναν βενλαφαζίνη συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τουλάχιστον το 92% μίας απλής δόσης βενλαφαζίνης απορροφάται, υποδεικνύοντας σχεδόν πλήρη απορρόφηση της βενλαφαζίνης. Ο προ – συστηματικός μεταβολισμός της βενλαφαζίνης (μέσω του οποίου σχηματίζεται κυρίως ο δραστικός μεταβολίτης ODV) ελαττώνει την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαζίνης στο 40% με 45%. Σε μελέτες εφάπαξ δόσης 25 έως 150mg δισκίων βενλαφαζίνης, ο μέσος όρος των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα C_{max} κυμαίνεται από 37 έως 163ng/mL αντιστοίχως και επιτυγχάνεται εντός 2,1 έως 2,4 ωρών (t_{max}). Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της ODV στο πλάσμα κυμαίνεται από 61 έως 325ng/ml περίπου και επιτυγχάνεται μετά περίπου 3 ώρες.

Μετά τη χορήγηση απλών δισκίων βενλαφαζίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις βενλαφαζίνης και ODV στο πλάσμα παρουσιάζονται σε 2 και 3 ώρες αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέγιστη συγκέντρωση της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα επιτυγχάνονται στις 5,5 και 9,0 ώρες αντίστοιχα. Τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης DEPREVIX και τα δισκία DEPREVIX σχετίζονται με παρόμοια έκταση απορρόφησης.

Κατανομή

Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται για την βενλαφαζίνη και την ODV εντός 3 ημερών από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων δισκίων από το στόμα. Η βενλαφαζίνη και η ODV παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική στο δοσολογικό εύρος των 75-450 mg/ημέρα όταν χορηγούνται κάθε 8 ώρες.

Η κάθαρση του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μέση \pm SD) για τη βενλαφαζίνη και την ODV είναι $1,3 \pm 0,6$ και $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg αντίστοιχα. Ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής είναι 5 ± 2 και 11 ± 2 ώρες αντίστοιχα και ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι $7,5 \pm 3,7$ και $5,7 \pm 1,8$ L/kg αντίστοιχα.

Ο βαθμός σύνδεσης της βενλαφαζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι $27\% \pm 2\%$ στις συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 2,5 έως 2215 ng/ml. Ο βαθμός σύνδεσης της ODV με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι $30\% \pm 12\%$ σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 100 – 500 ng/ml. Αλληλεπιδράσεις

φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες και την παράλληλη χορήγηση βενλαφαξίνης δεν αναμένονται. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση για τη βενλαφαξίνη, είναι $4,4 \pm 1,9$ L/kg.

Μεταβολισμός

Η βενλαφαξίνη υφίσταται εκτεταμένο προ – συστηματικό μεταβολισμό στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης της βενλαφαξίνης είναι η ODV, μεταβολίζεται όμως και σε N – desmethylvenlafaxine, N,O – didesmethylvenlafaxine και άλλους δευτερεύοντες μεταβολίτες. Σε μελέτες *in vitro* φαίνεται ότι ο σχηματισμός της ODV καταλύεται από το CYP2D6 και ότι ο σχηματισμός της N- desmethylvenlafaxine καταλύεται από το CYP3A3/4. Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών έχουν επιβεβαιωθεί σε μια κλινική μελέτη που περιελάμβανε άτομα που είχαν έλλειψη CYP2D6 καθώς και άτομα με έντονη μεταβολική ικανότητα. Παρά τις μεταβολικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με μειωμένη και έντονη μεταβολική ικανότητα, η ολική έκθεση στο άθροισμα των 2 δραστικών συστατικών (βενλαφαξίνη και ODV) ήταν παρόμοια και για τις δύο μεταβολικές ομάδες. Συνεπώς τα άτομα τόσο με μειωμένη όσο και με έντονη μεταβολική ικανότητα ως προς το CYP2D6 μπορούν να αντιμετωπίζονται με το ίδιο σχήμα DEPREVIX.

Απέκκριση

Περίπου 87% μιας δόσης βενλαφαξίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες μετά τη χορήγηση μιας ραδιοσημασμένης δόσης ως αμετάβλητη βενλαφαξίνη (5%), μη συζευγμένη ODV (29%), συζευγμένη ODV (26%), ή με τη μορφή άλλου αδρανή μεταβολίτη μικρής σημασίας (27%). Το 92% της ραδιοεπισημασμένης δόσης αποβάλλεται εντός 72 ωρών. Συνεπώς η νεφρική απέκκριση της βενλαφαξίνης και των μεταβολιτών της είναι η κύρια οδός απέκκρισης.

Αλληλεπίδραση με το φαγητό

Η χορήγηση του DEPREVIX με την τροφή δεν έχει σημαντική επίδραση στην απορρόφηση της βενλαφαξίνης ή στο σχηματισμό της ODV.

Μελέτες σε σχέση με την ηλικία και το φύλο

Η ηλικία και το φύλο του ασθενή δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης.

Παρατηρήθηκε μείωση της τάξεως του 20% στην κάθαρση της ODV σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Αυτό πιθανόν να προκλήθηκε από την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας που επέρχεται συνήθως με την ηλικία. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της βενλαφαξίνης ή της ODV κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης σε υγιείς εθελοντές.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση 404 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δισκία βενλαφαξίνης σε 2 μελέτες, τόσο σε δύο δόσεις/24h όσο και σε τρεις δόσεις/24h, έδειξε ότι τα δοσολογικά ομαλοποιημένα χαμηλότερα επίπεδα (trough) της βενλαφαξίνης ή της ODV στο πλάσμα ήταν όμοια ανεξάρτητα από την ηλικία ή το φύλο.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε μερικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος, η φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της ODV μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης βενλαφαξίνης. Η ελάττωση του μεταβολισμού της βενλαφαξίνης και της αποβολής της ODV είχαν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες

συγκεντρώσεις βενλαφαζίνης και ODV στο πλάσμα.

Ο χρόνος ημιζωής της βενλαφαζίνης επιμηκύνθηκε κατά 30% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 50% σε κίρρωτικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ο χρόνος ημιζωής της ODV επιμηκύνθηκε κατά 60% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 30% σε κίρρωτικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σημειώθηκε μεγάλο ποσοστό μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, η ολική κάθαρση της βενλαφαζίνης και της ODV μειώθηκε και η ημιπερίοδος ζωής ($t_{1/2}$) επιμηκύνθηκε. Η μείωση της ολικής κάθαρσης ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min.

Ο χρόνος απέκκρισης επιμηκύνθηκε κατά 50% και η απέκκριση μειώθηκε περίπου 24% σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (GFR=10-70 ml/min). Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιάλυση ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνθηκε κατά 180% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 57% σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Ο χρόνος ημιζωής της ODV επιμηκύνθηκε κατά 40% ενώ η απέκκριση παρέμεινε αναλλοίωτη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (GFR=10-70 ml/min). Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνθηκε κατά 142% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 56% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σημειώθηκε μεγάλο ποσοστό μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η LD₅₀ της λαμβανόμενης από το στόμα βενλαφαζίνης στα ποντίκια ήταν 405 mg/kg, 336 mg/kg στα θηλυκά ποντίκια και 673 mg/kg στα αρσενικά. Αυτές οι τιμές ισοδυναμούν με 45-90 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Καρκινογένεση

Μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδωσαν ενδείξεις καρκινογένεσης.

Η βενλαφαζίνη χορηγήθηκε με τεχνητή σίτιση από του στόματος σε ποντικούς για 18 μήνες σε δόσεις έως 120 mg/kg ημερησίως, το οποίο ήταν 1,7 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση ως προς mg/m². Η βενλαφαζίνη χορηγήθηκε επίσης σε αρουραίους από του στόματος για 24 μήνες σε δόσεις έως 120 mg/kg ημερησίως. Σε αρουραίους οι οποίοι ελάμβαναν τη δόση 120 mg/kg οι συγκεντρώσεις βενλαφαζίνης στο πλάσμα κατά τη νεκροψία ήταν ίδιες (στους αρσενικούς αρουραίους) και εξαπλάσιες (στους θηλυκούς αρουραίους) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Τα επίπεδα της ODV στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα στους αρουραίους από ότι στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Οι όγκοι δεν αυξήθηκαν κατά τη θεραπεία με βενλαφαζίνη στα ποντίκια ή στους αρουραίους.

Μεταλλαξιογένεση

Η βενλαφαζίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos σε ένα ευρύ φάσμα *in vitro* και *in vivo* δοκιμών.

Η βενλαφαζίνη και η ODV δεν παρουσίασαν μεταλλαξιόγono δράση στην ανάλυση αντίστροφης μετάλλαξης Ames σε βακτήρια Salmonella ή στη δοκιμασία γονιδιακής μετάλλαξης θηλαστικών κυττάρων ωοθήκης/HGPRT κινέζικου χάμστερ. Η

βενλαφαζίνη επίσης δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση ή θραύση χρωμοσωμάτων στην *in vitro* ανάλυση μετατροπής κυττάρων ποντικών BALB/c-3T3, στη μελέτη ανταλλαγής χρωμοσωμικού υλικού μεταξύ αδελφών χρωματίδων σε καλλιέργειες κυττάρων ωοθήκης κινέζικων χάμστερ, ή στην *in vivo* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στον μυελό των οστών των αρουραίων. Η ODV δεν προκάλεσε θραύση χρωμοσωμάτων στην *in vitro* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας κυττάρων ωοθήκης σε Κινέζικα χάμστερ, αλλά προκάλεσε θραύση χρωμοσωμάτων στη *in vivo* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στον μυελό των οστών των αρουραίων.

Επίδραση επί της γονιμότητας

Μελέτες αναπαραγωγής και γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν έδειξαν επιδράσεις στην γονιμότητα σε δόσεις από του στόματος έως διπλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης σε mg/m².

Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε μια μελέτη κατά την οποία τόσο θηλυκοί όσο και αρσενικοί αρουραίοι εξετέθησαν στον κύριο μεταβολίτη της βενλαφαζίνη (ODV). Η έκθεση αυτή ήταν περίπου 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης δόσης των 225 mg ανά ημέρα. Η συσχέτιση αυτού του ευρήματος με τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, iron oxide yellow, iron oxide red, titanium dioxide.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκίο 37.5mg: Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 28 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 2 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx28) (BLIST 2x14).

Δισκίο 50mg: Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 42 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 2 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx42) (BLIST 2x21).

Δισκίο 75mg: Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 28 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 2 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx28) (BLIST 2x14).

6.6. Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

6.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:

PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A, GREECE

Δερβενακίων 4, 15351 Παλλήνη- Αττική

Τηλ.: 210 6666636

7.ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: