

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NOREZOR

2.ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει Υδροχλωρική βενλαφαζίνη που αντιστοιχεί σε 75 mg ή 150 mg βενλαφαζίνης.

3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

4.ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το **NOREZOR** ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των μορφών κατάθλιψης.

Το **NOREZOR** ενδείκνυται για την πρόληψη των υποτροπών κατάθλιψης ή για την πρόληψη της επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνίσταται η λήψη του **NOREZOR** με το φαγητό. Κάθε καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με τη βοήθεια υγρού. Το καψάκιο δεν πρέπει να διαιρείται, να θρυμματίζεται ή να τοποθετείται μέσα στο νερό. Το **NOREZOR** πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως, την ίδια ώρα περίπου το πρωί ή το βράδυ.

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του **NOREZOR** είναι 75 mg, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως. Όταν απαιτείται, η δοσολογία του **NOREZOR** μπορεί να αυξηθεί κατά 75mg/ημέρα. Αν χρειάζεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 225 mg/ημέρα σε ασθενείς που πάσχουν από μετρίου βαθμού κατάθλιψη. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων περίπου ή περισσότερο και όχι μικρότερα των 4 ημερών.

Εάν η ανταπόκριση στο φάρμακο είναι ικανοποιητική, η ίδια δόση πρέπει να διατηρηθεί για 4 εβδομάδες τουλάχιστον. Στη συνέχεια μπορεί σταδιακά να μειωθεί, για παράδειγμα στο ήμισυ, εκτός εάν επαναληφθούν τα συμπτώματα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να είναι ελεύθερος συμπτωμάτων για 4-6 μήνες. Στη συνέχεια η θεραπεία θα πρέπει βαθμιαία να διακοπεί.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόν βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να αλλάξουν σε **NOREZOR** στην πλησιέστερη ισοδύναμη δόση (mg/ημέρα). Ωστόσο, μπορεί να απαιτηθούν εξατομικεύσεις στη ρύθμιση της δοσολογίας.

Ταχεία έναρξη δράσης

Όταν είναι επιθυμητή η ταχεία έναρξη δράσης του φαρμάκου, π.χ. σε σοβαρή κατάθλιψη ή σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι 150 mg την ημέρα.

Η ημερήσια δοσολογία πρέπει κατόπιν να αυξάνεται κατά 75mg, σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 ημερών, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή ανταπόκριση. Στη συνέχεια η δόση πρέπει να ελαττωθεί σταδιακά έως τη συνήθη δοσολογία που συμφωνεί με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενή. Η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία είναι 225mg την ημέρα.

Συντήρηση/Συνέχιση/Μακροχρόνια θεραπεία

Είναι γενικά παραδεκτό ότι στα οξεία επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτείται η συνέχιση της φαρμακευτικής θεραπείας για αρκετούς μήνες. Η βενλαφαξίνη 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.

Διακοπή της χορήγησης του NOREZOR

Συνίσταται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαξίνη. Εάν η βενλαφαξίνη έχει χορηγηθεί για περισσότερο από 6 εβδομάδες, συνίσταται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας για περίοδο τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Σε κλινικές μελέτες με βενλαφαξίνη, (καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης), η βαθμιαία μείωση της δοσολογίας επιτεύχθηκε με μείωση της καθημερινής δόσης κατά 75 mg ανά διαστήματα μιας εβδομάδας. 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 βενλαφαξίνης. Ίσως χρειαστεί η έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς να γίνει με προϊόν βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης.

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

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση πρέπει να μειωθεί η 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 δοσολογία κατά 50%. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί μείωση μεγαλύτερη του 50%.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Παιδιατρική χρήση

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

4.3 Αντενδείξεις

Το **NOREZOR** αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη βενλαφαζίνη.

Αντενδείκνυται η παράλληλη χορήγηση αναστολέων της MAO (monoamine oxidase) (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

4.4 Ιδιαίτερες 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 της 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, εμετός, εξάψεις, ζάλη, υπερθερμία με χαρακτηριστικά ομοιάζοντα με κακόηθες 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 αυτονόμου νευρικού συστήματος πιθανόν με ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης περιλαμβανομένης υπερβολικής ανησυχίας που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κόμα, καθώς και εκδηλώσεις που μοιάζουν με κακόηθες 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 **NOREZOR** 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 **NOREZOR** 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.

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμός 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 ανάρρωσης.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και 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 οποιοσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Μανία/Υπομανία

Από την εμπειρία προ της κυκλοφορίας, παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της μανίας ή υπομανίας σε ποσοστό 0,3% των ασθενών με κατάθλιψη που λάμβαναν βενλαφαξίνη. Σε όλες τις μελέτες κατάθλιψης προ της κυκλοφορίας με βενλαφαξίνη, η μανία ή υπομανία εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν βενλαφαξίνη. Μανία/υπομανία αναφέρθηκε σε μικρό ποσοστό των ασθενών με διαταραχές διάθεσης που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαξίνης. Όπως με όλα τα αντικαταθλιπτικά, το **NOREZOR** πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας.

Σπασμοί

Σε όλες τις μελέτες κατάθλιψης με βενλαφαξίνη προ της κυκλοφορίας, αναφέρθηκαν σπασμοί σε ποσοστό 0,3% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία βενλαφαξίνης. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν. Σε μελέτες κατάθλιψης δεν εμφανίστηκαν σπασμοί στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαξίνη. Δεν παρατηρήθηκαν σπασμοί σε ασθενείς με κατάθλιψη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βενλαφαξίνη. Το **NOREZOR**, όπως και όλα τα αντικαταθλιπτικά, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Το **NOREZOR** θα πρέπει να διακόπτεται σε όποιον ασθενή παρουσιάζει σπασμούς.

Εξάνθηματα

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

Φαρμακευτική ή 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 είναι όμως ήπια και παροδικά. Γι' 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 **NOREZOR**, όπως όλα τα αντικαταθλιπτικά, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε 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 υποογκαιμία, 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 υπονατριάσιμης έχουν αναφερθεί με αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένων, συνήθως σε ασθενείς με υποογκαιμία, ή αφυδατωμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων και εκείνων που λαμβάνουν διουρητικά. Σπάνιες περιπτώσεις υπονατριάσιμης έχουν επίσης αναφερθεί με 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 (π.χ ΜΣΑΦ, ακετυλοσαλικυλικά, τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη) ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο της αιμοραγίας. 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 συνιστάται 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 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 βενλαφαζίνη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, περιλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαζίνης και φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας δεν συνιστάται. Η υδροχλωρική βενλαφαζίνη 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 βενλαφαζίνη και 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 φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Αναστολείς MAO

Η παράλληλη χρήση **NOREZOR** 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 βενλαφαζίνης και της πιθανότητας εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται βενλαφαζίνη 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 βενλαφαζίνης είτε της O-desmethylvenlafaxine (ODV). Η βενλαφαζίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διαζεπάμης και του ενεργού μεταβολίτη της, της desmethyldiazepam.

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

Λίθιο

Η φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της O-desmethylvenlafaxine (ODV) σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν επηρεάζονται όταν συγχορηγείται λίθιο. Η βενλαφαζίνη 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 βενλαφαζίνης 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 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 η βενλαφαξίνη χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη. Στους περισσότερους ασθενείς αναμένεται μικρή μόνο αύξηση της συνολικής φαρμακολογικής δράσης της βενλαφαξίνης και της ODV.

Όμως σε ηλικιωμένους, σε υπερτασικούς ή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ήπατος, η αλληλεπίδραση από τη συγχορήγηση του 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, της ODV και της αιθανόλης δεν μεταβλήθηκε 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-imepramine.

Όμως 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 75mg χορηγούμενα κάθε 12 ώρες. Η Ιμιπραμίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της ODV. Τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία βενλαφαξίνης και ιμιπραμίνης. 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 βενλαφαξίνη είναι σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η φαρμακοκινητική όμως εικόνα της βενλαφαξίνης 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 βενλαφαξίνη 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 CYP2C19) και CYP2C9.

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

Φάρμακα που δεσμεύονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Η βενλαφαξίνη και 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 **NOREZOR** και τον κύριο ενεργό μεταβολίτη του.

Άλλα στοιχεία αλληλεπιδράσεων

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

Δεν έχουν γίνει κλινικές έρευνες για την εκτίμηση του οφέλους από την συνδυασμένη χρήση του 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 εμφάνισης αιμορραγιών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά τη κύηση

Σε μία μελέτη τερατογένεσης σε αρουραίους, χορηγήθηκε βενλαφαζίνη από στόματος σε δοσολογίες μέχρι 80mg/kg/ημέρα (περίπου 11 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Στη δόση των 80mg/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 90mg/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 ενδεχόμενων 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 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αν και έχει δειχθεί ότι η βενλαφαζίνη δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία, την 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 :

πόνος, τυχαίος

θωρακικό άλγος,

κρυολογήματος, πονοκέφαλος,

Μη συχνές:

προσώπου, δυσφορία,

υπερδοσολογία, πόνος

σύνδρομο στέρησης

Σπάνιες:

δυσσομία του στόματος

Πολύ σπάνιες:

Αίσθημα αδυναμίας/κόπωση, κοιλιακός

τραυματισμός, πόνος στην πλάτη,

ρίγη, πυρετός, συμπτώματα

λοιμώξη, πόνος στο λαιμό

Αντίδραση φωτοευαισθησίας, οίδημα

μονιλίαση, δυσκαμψία του αυχένα,

στην πύελο, απόπειρα αυτοκτονίας,

Δυσσομία σώματος, κυτταρίτιδα,

σκοληκοειδίτιδα

Αναφυλαξία

Καρδιαγγειακό

Συχνές :

εξάψεις), ημικρανία,

Μη συχνές:

συγκοπτική κρίση,

εκτακτοσυστολές,

κρύα πόδια

Σπάνιες:

Υπέρταση, αγγειοδιαστολή (κυρίως

αίσθημα παλμών

Υπόταση, ορθοστατική υπόταση,

ταχυκαρδία, στηθάγχη, αρρυθμία,

περιφερική αγγειακή διαταραχή (κυρίως

ή και κρύα χέρια), θρομβοφλεβίτιδα

Διδυμία, ημισκελικός αποκλεισμός,

καρδιαγγειακή νόσος
βαλβίδας και
στεφανιαίων
έμφραγμα μυοκαρδίου

Πολύ σπάνιες:
κοιλιακή μαρμαρυγή,
κοιλιακής ταχυ-

Πεπτικό

Συχνές :
δυσπεψία

Μη συχνές:
δυσφαγία, οισοφαγίτιδα

γαστρεντερικό έλκος,

στόματος

ορθό, στομα-

Πολύ σπάνιες:
ούλων, αιματέ-

αποχρωματισμός της

Απροσδιόριστη
Συχνότητας:

Αίμα/Λεμφικό

Μη συχνές:
βλεννογόνων, αναιμία

λεμφαδενοπάθεια

Σπάνιες:
θρομβοκυτοπενία
Απροσδιόριστη
ακκοκυττά-
συχνότητας

(περιλαμβάνει διαταραχή της μιτροειδούς
διαταραχές της κυκλοφορίας), νόσος των
αγγείων, καρδιακή ανεπάρκεια,
φλεβική ανεπάρκεια
Επιμήκυνση του διαστήματος QT,
κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης
καρδίας δίκην ριπιδίου)

Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία,

ερυγές, μετεωρισμός, αύξηση της όρεξης
Τριγμός των δοντιών, κολίτιδα,

γαστρίτιδα, γαστρεντερίτιδα,

ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, αιμορροΐδες, έλκος

στοματική μονιλίαση, αιμορραγία από το

τίτιδα

Οισοφαγικοί σπασμοί, αιμορραγία των

μεση, σιελόρροια, παρωτίτιδα,

γλώσσας

Παγκρεατίτιδα, διάρροια

Εκχύμωση, αιμορραγία των

λευκοκυττάρωση, λευκοπενία,

θρομβοκυτταραιμία

Παρατεταμένος χρόνος ροής αίματος,

Δυσκρασίες αίματος (περιλαμβάνονται

ρωση, απλαστική αναιμία,

ουδετεροπενία και

πανκυτοπενία

Μεταβολισμός/ Διατροφή

Συχνές:

παρατεταμένη

δόσεις), απώλεια

Μη συχνές:

λειτουργίας

αύξηση της αλκαλικής

υπερλιπιδαιμία,

αύξηση της SGPT,

Σπάνιες:

εκκρίσεως

χολερυθριναιμία

ουρική αρθρίτιδα

Απροσδιόριστης

Συχνότητας:

Μυοσκελετικό

Συχνές:

Μη συχνές:

οστά, οστεόφυτα

μυασθένεια,

Σπάνιες:

Απροσδιόριστης

Συχνότητας:

Νευρικό

Συχνές:

libido, ζάλη,

υπερτονία

καταστολή/

Υπερχοληστεριναιμία (ιδιαίτερα με
χορήγηση και πιθανόν με υψηλότερες

σωματικού βάρους, οίδημα
Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής

υπονατριαιμία, αύξηση βάρους,

φωσφατάσης, υπεργλυκαιμία,

υποκαλιαιμία, αύξηση της SGOT,

δίψα

Ηπατίτιδα, σύνδρομο απρόσφορης

αντιδιουρητικής ορμόνης(SIADH),

αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης,

υπογλυκαιμία

Αύξηση προλακτίνης

Αρθραλγία, μυαλγία

Αρθρίτιδα, αρθροπάθεια, πόνος στα

θυλακίτιδα, κράμπες στα πόδια,

τενοντοθυλακίτιδα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ραβδομύλυση

Παράδοξα όνειρα, ελάττωση της

ξηροστομία, αυξημένος μυϊκός τόνος,

αϋπνία, νευρικότητα, παραισθησία,

υπνηλία, τρόμος, ανησυχία, αμνησία,

άγχος,
αστάθεια,
Μη συχνές:
διαταραχή της
παραισθησία, ευφορία,
υπερκινησία, υποτονία,
μανιακή αντίδρα-
παρανοϊκή αντίδραση,
προσώπου
Σπάνιες:
κακοήθες νευροληπτικό
σύνδρομο,
αφασία,
δυσκολίες στο
δυσκολίες στο
κατάθλιψη, μείωση

σύγχυση, κατάθλιψη, συναισθηματική
υπαισθησία, τρισμός, ίλιγγος
Απάθεια, παραισθήσεις, μυοκλονία,
ομιλίας, αταξία, περιστοματική
εχθρικότητα, υπεραισθησία,
έλλειψη συντονισμού των κινήσεων,
ση, νευραλγία, νευροπάθεια,
εμβροντησία, νευρική σύσπαση του
Σπασμοί, μανιακό επεισόδιο,
σύνδρομο (ΝΜΣ), σεροτονινεργικό
διαταραχή του βαδίσματος, ακαθησία,
παράλυση του προσωπικού νεύρου,
συντονισμό του προσωπικού νεύρου,
συντονισμό κινήσεων, υποκινησία, απώλεια
συνείδησης, νυσταγμός, ψυχωτική

των αντανακλαστικών, αύξηση των αντανακλαστικών, ιδεασμός αυτοκαταστροφής

Διέγερση, παραλήρημα, εξοπτερισμικές αντιδράσεις (παράλληλομένον διστονίας και δισκινησίας), όψιμη δισκινησία, εγκραλική αμφορραγία,

αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά.

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Χασμοκορητό, βρογχίτιδα, αύξηση ΤΟΥ θήλα, δόσπνοια, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκοιλίτιδα

Αναπνευστικό

Ασθμα, πνευμονική συμφορήση, μινραργία, υπεραρισμός, λαρυγγισμός, λαρυγγίτιδα, πνευμονία, μεταβολή της φωνής

Συχνές:

Αλόνηγος, υποαρισμός, οπάζια, πλειυρίτιδα, νυκτερινή άπνοια, αύξηση των πεύεων

Μη συχνές:

Πνευμονική ηροσπορίλια

Σπάνιες:

Αυξημένη εφύρροση (παράλληλομένον των νυκτερινών εφύρροσεων), κνησμός

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Εξάνθημα, αλοπεκία, ακμή, εφύρροστα νύχια, δερματίτιδα εσ' επαφή, εφύροδερμία, έκζεμα, κηλιδοβλακτιδόδες εξάνθημα, υφορίση, υπερτροφία δέρματος, κνίδωση

Αέρμα και τα εξαρτήματα του

Οξόδες εφύθημα, αποφοιδωτική δερματίτιδα,

Συχνές:

λεχηνοειδής δερματίτιδα, πεταχειδόδες εξάνθημα,

Μη συχνές:

όλκτανόδες εξάνθημα, αποχρωματισμός του
δέρματος, ραβδόσες του δέρματος,
φωσάλοφοιλκτανόδες εξάνθημα
Πολλόμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson

Σπάνιες:

Κνησμός

Διαταραχή στην προσαρμογή, μύδριαση, διαταραχές όρασης, διαταραχή του σεντονισμού

Πολύ σπάνιες:

Διαταραχές γείωσης, επιπορικήτιδα, αλλοίωση του κερατοειδούς, διπλοπία, ζηροφθαλμία, οφθαλμικός πόνος, υπερακοσία, μέση ωτίτιδα, παροσμια, φωτοφοβία, ακάλεια της γείωσης,

Απροσδιόριστης συχνότητας:

διαταραχή του οπτικού πεδίου

Βλεφαρίτιδα, εξόφθαλμος, κόφωση, γλαύκωμα, έξο ωτίτιδα, υπόσπασμα, ραχαιδίτιδα, διαταραχή του υαλοειδούς

Ασθητηριακό

Συχνές:

Εμβοές, θάμβος όρασης

Μη συχνές:

Σπάνιες:

Διαταραχές εκπερμάτισης /οργασμό (άνδρες).

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Ουροποιηνηγητικό

Συχνές:

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,
αιματοουρία, λευκόρροια, νυκτερινή
ενούρηση, πολυουρία, ακράτεια ούρων,
συχνουρία, κολπική αιμορραγία

Σπάνιες: Ινοκυστικοί μαστοί, γυναικομαστία, πόνος στους νεφρούς, ωοθηκική κύστη, ολιγουρία, σπασμός της μήτρας

Γαστρεντερικό

Σπάνιες: υπερχλωρυδρία

Παρατηρήθηκε κατά 2-3 φορές ελάττωση της βαρύτητας (οπτική αναλογική κλίμακα) της ναυτίας με κάψουλες βενλαφαζίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης έναντι σε κάψουλες βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης, σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες με μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Στις κλινικές μελέτες η συχνότητα της ναυτίας και η προσαρμογή σε αυτή φαίνεται ότι βελτιώθηκε με τις κάψουλες βενλαφαζίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης έναντι σε κάψουλες βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης.

Η θεραπεία με βενλαφαζίνη 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 1.2mmHg σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βενλαφαζίνη σε μελέτες πριν την κυκλοφορία στην αγορά σε σύγκριση με τη μείωση κατά περίπου 0.2mmHg σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν βενλαφαζίνη 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 βενλαφαζίνη, οι αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν δοσοεξαρτώμενες. Γενικά, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ≤ 200 mg/ημέρα παρουσίασαν μη σημαντικές αυξήσεις, ενώ σε μία 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. Για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της πίεσης του αίματος.

Η βενλαφαζίνη δεν έχει αξιολογηθεί ή χρησιμοποιηθεί σε επαρκή έκταση σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του 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 βενλαφαζίνη, σε σύγκριση με ποσοστό 0.5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές μεταβολές στα διαστήματα PR, QRS ή QTc σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαζίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του προϊόντος. Η μέση καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε περίπου κατά 4 παλμούς/λεπτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη.

Κλινικά σημαντική αύξηση ή απώλεια βάρους παρατηρήθηκε σε λιγότερους από 1

% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαζίνη κατά τη διάρκεια των μελετών πριν την κυκλοφορία.

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

Τα συμπτώματα εκ διακοπής έχουν εκτιμηθεί σε ασθενείς με κατάθλιψη.

Απότομη διακοπή, ή μείωση της δοσοληψίας 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 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 NOREZOR και 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 στόματος λαμβανόμενης βενλαφαζίνης ισοδυναμούν με 45-90 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Υπήρξαν 2 αναφορές οξείας υπερδοσολογίας με βενλαφαζίνη που λαμβάνονταν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Ο πρώτος ασθενής έλαβε συνδυασμό 6g βενλαφαζίνη και 2.5 mg lorazepam. Αυτός ο ασθενής νοσηλεύτηκε, αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά και ανάρρωσε δίχως περαιτέρω ενοχλήματα. Ο δεύτερος ασθενής έλαβε 2.85g βενλαφαζίνης. Αυτός ο ασθενής ανέφερε παραισθησία και των τεσσάρων άκρων αλλά ανάρρωσε χωρίς επακόλουθα.

Υπήρξαν 14 αναφορές οξείας υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες με βενλαφαζίνη που λαμβανόταν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή και αλκοόλη. Η πλειονότητα των αναφορών αφορούσε λήψεις στις οποίες η συνολική δόση της βενλαφαζίνης 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 2.75 g βενλαφαζίνης 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 κώμα) και σπασμοί. Συνήθως τέτοια περιστατικά αποκαθίστανται αφ' εαυτών. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία υπάρχουν αναφορές θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν υπερδοσολογία βενλαφαξίνης, κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλ ή/και άλλα φάρμακα.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα. Πρέπει να παρακολουθούνται η καρδιακή συχνότητα και τα ζωτικά σημεία. Να εξασφαλίζεται μια ικανοποιητική οδός αερισμού, οξυγόνωση και τεχνητή αναπνοή. 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, καθώς επίσης και η περίπτωση χορήγησης ενεργού άνθρακα η *οποία* μπορεί να περιορίσει την απορρόφηση του φαρμάκου. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα *για* τη βενλαφαξίνη.

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

Τηλ. Κέντρο Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 77 93 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: N06AX16

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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαξίνης πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, ODV, είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνη και η ODV μειώνουν τη β-αδρενεργική διεγερσιμότητα τόσο με την εφάπαξ όσο και μετά από χρόνια χορήγηση. Το γεγονός αυτό δείχνει μια πιο γρήγορη έναρξη δράσης για τη βενλαφαξίνη. Η βενλαφαξίνη και η ODV φαίνεται να είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών.

Η βενλαφαξίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια, με τους μουσκαρινικούς,

Π₁-ισταμινεργικούς ή α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου.

Η βενλαφαξίνη δεν αναστέλει τη δράση της MAO.

Μελέτες in vitro αποκάλυψαν ότι η βενλαφαξίνη δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους υποδοχείς οπίου, βενζοδιαζεπίνης, φαινυλκυκλιδίνης (PCP) ή με τους υποδοχείς του N-μέθυλ-d-ασπαρτικού οξέος (NMDA). Η βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνη δεν επέδειξε σημαντική συσχέτιση με κατάχρηση διεγερτικού ή κατασταλτικού τύπου.

Κατάθλιψη

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης (υδροχλωρική βενλαφαξίνη καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης) για τη θεραπεία της κατάθλιψης περιλαμβανομένης της κατάθλιψης που σχετίζεται με άγχος τεκμηριώθηκε με δύο μελέτες ελεγχόμενες με placebo μικρής διάρκειας σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια DSM III-R ή DSM-IV για μείζονα κατάθλιψη.

Στην πρώτη μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε δοσολογία 75mg με 150mg ημερησίως, βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης (πρωτότυπο προϊόν) σε δοσολογία 75 με 150mg ημερησίως και εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Η βενλαφαξίνη χορηγούμενη σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου από τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας στη συνολική βαθμολογία HAM-D και στη βαθμολογία HAM-D του καταθλιπτικού συναισθήματος. Από την τρίτη εβδομάδα στη συνολική βαθμολογία MADRS και από την τέταρτη στην κλίμακα Κλινικής Σφαιρικής Εντύπωσης (CGI) βαρύτητας της νόσου. Όλα τα πλεονεκτήματα διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης βενλαφαξίνης έδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα έναντι δισκίων άμεσης αποδέσμευσης την 8 και 12 εβδομάδα στην συνολική βαθμολογία HAM-D και στην κλίμακα CGI βαρύτητας της νόσου για όλες τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας.

Στη δεύτερη μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ βενλαφαξίνης σε δοσολογία 75mg με 225mg ημερησίως και εικονικό φάρμακο για μέχρι 8 εβδομάδες. Συνεχής στατιστική βελτίωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε από τη δεύτερη εβδομάδα για την κλίμακα βαρύτητας της νόσου CGI, από την τέταρτη εβδομάδα για τη συνολική βαθμολογία HAM-D και τη συνολική βαθμολογία MADRS και από την τρίτη εβδομάδα στη βαθμολογία HAM-D του καταθλιπτικού συναισθήματος.

Μία μελέτη σε καταθλιπτικούς εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια αρχικής φάσης ανοιχτής (open label) θεραπείας διάρκειας 8 εβδομάδων και τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με βενλαφαξίνη ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες, επέδειξε ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών για τους ασθενείς που λάμβαναν βενλαφαξίνη συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Αν και υπάρχουν κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν τα δισκία άμεσης

αποδέσμευσης πρωτότυπου προϊόντος σε δόση έως 375 mg/ημέρα καθώς και μακράς χορήγησης αυτού για 12 μήνες δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες που να αφορούν την αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης σε μορφή καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Βάσει των μελετών (ισορροπίας των μαζών) τουλάχιστον το 92% μιας απλής δόσης βενλαφαξίνης απορροφάται, υποδεικνύοντας σχεδόν πλήρη απορρόφηση της βενλαφαξίνης. Ο προ-συστηματικός μεταβολισμός της βενλαφαξίνης (μέσω του οποίου σχηματίζεται κυρίως ο δραστικός μεταβολίτης ODV) ελαττώνει την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαξίνης στο 40% με 45%. Σε μελέτες εφ' άπαξ δόσης 25 με 150mg απλών δισκίων βενλαφαξίνης, 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}).

Μετά τη χορήγηση καψακίων βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της βενλαφαξίνης και της ODV επιτυγχάνονται στις 5.5 και 9.0 ώρες αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση απλών δισκίων βενλαφαξίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βενλαφαξίνης και της ODV παρουσιάζονται σε 2 και 3 ώρες αντίστοιχα. Ο ρυθμός απορρόφησης της βενλαφαξίνης από το καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι βραδύτερος του ρυθμού απελευθέρωσης. Συνεπώς ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής της βενλαφαξίνης μετά τη χορήγηση του καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης (15 ± 6 ώρες) είναι ουσιαστικά ο χρόνος ημιζωής της απορρόφησης αντί του πραγματικού χρόνου ημιζωής της απελευθέρωσης (5 ± 2 ώρες) που παρατηρείται με τη χορήγηση των απλών δισκίων.

Όταν χορηγήθηκαν ισοδύναμες ημερήσιες δόσεις βενλαφαξίνης είτε ως δισκία είτε ως καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, η έκθεση (η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη AUC) τόσο της βενλαφαξίνης όσο και της ODV, ήταν παρόμοιες και στις δύο θεραπείες, και η διακύμανση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ήταν ελαφρά χαμηλότερη με τα καψάκια βενλαφαξίνης. Συνεπώς τα καψάκια βενλαφαξίνης προσφέρουν βραδύτερα ρυθμό απορρόφησης αλλά την ίδια έκταση απορρόφησης (δηλαδή AUC) με το πρωτότυπο προϊόν.

Κατανομή

Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται για την βενλαφαξίνη και την ODV εντός 3 ημερών από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων απλών δισκίων από το στόμα. Η βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνη και την ODV είναι 1.3 ± 0.6 και 0.4 ± 0.2 L/h/kg αντίστοιχα. Ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής είναι 5 ± 2 και 11 ± 2 ώρες αντίστοιχα και ο φαινόμενος όγκος

κατανομής είναι 7.5 ± 3.7 και 5.7 ± 1.8 L/kg αντίστοιχα.

Ο βαθμός σύνδεσης της βενλαφαξίνης 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 ± 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 στην 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 GOV) 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 βενλαφαξίνης.

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 αδρανούς μεταβολίτη μικρής σημασίας (27%). Το 92% της ραδιοσημασμένης δόσης αποβάλλεται εντός 72 ωρών. Συνεπώς η νεφρική απέκκριση της βενλαφαξίνης και των μεταβολιτών της είναι η κύρια οδός απέκκρισης. Η φαρμακοτεχνική μορφή της παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαξίνης περιέχει σφαιροειδή, που απελευθερώνουν το φάρμακο αργά στην πεπτική οδό. Το ποσοστό αυτών των σφαιροειδών που δεν διαλύεται αποβάλλεται και μπορεί να ανιχνευθεί στα κόπρανα.

Αλληλεπιδράσεις με το φαγητό

Η χορήγηση της βενλαφαξίνης με την τροφή δεν έχει σημαντική επίδραση στην απορρόφηση της βενλαφαξίνης και στον σχηματισμό της ODV.

Μελέτη 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 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 εφ' άπαξ δόσης βενλαφαξίνης. Η ελάττωση του μεταβολισμού της βενλαφαξίνης και της αποβολής της ODV είχαν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες συγκεντρώσεις βενλαφαξίνης και ODV στο πλάσμα. Ο χρόνος ημιζωής της βενλαφαξίνης 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 βενλαφαξίνης 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=10-70ml/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=10-70ml/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 βενλαφαξίνης 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

Μέλετες σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδωσαν ενδείξεις καρκινογένεσης.

Η βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνης 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 O-desmethylvenlafaxine 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 βενλαφαξίνη στα ποντίκια ή στους αρουραίους.

Μεταλλαξιογένεση

Η βενλαφαξίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos σε ένα ευρύ φάσμα *in vitro* και *in vivo* δοκιμών. Η βενλαφαξίνη και η O-desmethylvenlafaxine δεν παρουσίασαν μεταλλαξιόγono δράση στην ανάλυση αντίστροφης μετάλλαξης Ames σε βακτήρια Salmonella ή στη δοκιμασία γονιδιακής μετάλλαξης θηλαστικών κυττάρων ωσθήκης/HGPRT κινέζικου χάμστερ. Η βενλαφαξίνη επίσης δεν παρουσίασε μεταλλαξιόγono δράση ή θραύση χρωμοσωμάτων στην *in vitro* ανάλυση μετατροπής κυττάρων ποντίκων BALB/c-3T3, στη μελέτη ανταλλαγής χρωμοσωμικού υλικού μεταξύ αδελφών χρωματίδων σε καλλιέργειες κυττάρων ωσθήκης κινέζικων χάμστερ, ή στην *in vivo* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στον μυελό των οστών των αρουραίων. Η O-desmethylvenlafaxine δεν προκάλεσε θραύση χρωμοσωμάτων στην *in vitro* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας κυττάρων ωσθήκης σε κινέζικα χάμστερ αλλά προκάλεσε θραύση χρωμοσωμάτων στην *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 βενλαφαξίνης (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.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

75 mg/cap: Sugar spheres 20, Stearic acid, ethyl cellulose, Talc, Capsule No.2.

150 mg/cap: Sugar spheres 20, Stearic acid, ethyl cellulose, Talc, Capsule No.0.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να διατηρείται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$, σε μέρος ξηρό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

75 mg/cap: Σε PVC blisters με φύλλο αλουμινίου περιέχονται 14, 28 ή 60 καψάκια. Σε φυαλίδιο περιέχονται 100 καψάκια. Τα blister ή το φυαλίδιο είναι συσκευασμένα σε κουτί από χαρτόνι.

150 mg/cap: Σε PVC blisters με φύλλο αλουμινίου περιέχονται 14, 28 ή 60 καψάκια. *Τα blister είναι συσκευασμένα σε κουτί από χαρτόνι.*

6.6 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:

HELP A.B.E.E.

Βαλαωρίτου 10, Μεταμόρφωση Αττικής, 14452

Τηλ.: 210-2815353

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

75 mg/cap: 33157/19-05-2010

150 mg/cap: 33159/19-05-2010

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29-11-2000

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19-05-2010