

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

[Βενλαφαζίνη] 75 mg καψάκια σκληρά, παρατεταμένης αποδέσμευσης.  
[Βενλαφαζίνη] 150 mg καψάκια σκληρά, παρατεταμένης αποδέσμευσης.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα καψάκιο σκληρό, παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει υδροχλωρική βενλαφαζίνη ισοδύναμη με 75 mg και 150 mg βενλαφαζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό, παρατεταμένης αποδέσμευσης.

[Βενλαφαζίνη] 75 mg: καψάκια σκληρά ζελατίνης, στο χρώμα του δέρματος, αδιαφανή (μέγεθος 0) που περιέχουν δύο στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με τυπωμένη την ένδειξη VEN στο κάλυμμα και 75 στο σώμα.

[Βενλαφαζίνη] 150 mg: καψάκια σκληρά ζελατίνης, πορφυρού χρώματος, αδιαφανή (μέγεθος 00) που περιέχουν τρία στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με τυπωμένη την ένδειξη VEN στο κάλυμμα και 150 στο σώμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Για την πρόληψη της επανεμφάνισης νέων επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

Θεραπεία κοινωνικής αγχώδους διαταραχής.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από αυξήσεις στη δόση μέχρι τη μέγιστη δόση των 375 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο. Εάν η σοβαρότητας του συμπτώματος, το δικαιολογεί κλινικά, αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνουν σε πιο συχνά διαστήματα, όχι όμως μικρότερα από 4 ημέρες.

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για επαρκή χρονική περίοδο, συνήθως μερικούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά κατά περίπτωση. Επίσης είναι δυνατόν

να είναι κατάλληλη θεραπεία μεγαλύτερης περιόδου για την πρόληψη επανεμφάνισης επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης (major depressive episodes -MDE). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη επανεμφάνισης MDE είναι ίδια με εκείνη που χρησιμοποιείται κατά το τρέχον επεισόδιο.

Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται για διάστημα έξι μηνών τουλάχιστον μετά από την ύφεση.

### **Κοινωνική Αγχώδης Διαταραχή**

Η συνιστώμενη δόση για την βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg χορηγούμενα μια φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερες δόσεις παρέχουν επιπλέον όφελος.

Ωστόσο, σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση 75 mg/ημέρα, μπορούν να εξετασθούν αυξήσεις έως μια μέγιστη δόση 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορούν να γίνουν σε διαστήματα 2 εβδομάδων ή μεγαλύτερα.

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για επαρκή χρονική περίοδο, συνήθως μερικούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά κατά περίπτωση.

### **Χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς**

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

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

Δεν συνιστάται η χορήγηση της βενλαφαξίνης σε παιδιά και εφήβους.

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

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

### **Χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια**

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

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

### **Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

Αν και δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 30-70 ml/min, συνιστάται προσοχή. Σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min), η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Εξαιτίας της διακύμανσης της κάθαρσης σε διαφορετικά άτομα, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

### **Συμπτώματα συνδρόμου στέρησης που εμφανίζεται με τη διακοπή της βενλαφαζίνης**

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

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης με τροφή, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με υγρό και να μη διαιρούνται, θραύονται, μασώνται ή διαλύονται.

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

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

Η βενλαφαζίνη πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με μη αναστρέψιμο αναστολέα MAO (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

## **Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση**

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (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.

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

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

Στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δόσολογία. 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.

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

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

## **Σύνδρομο σεροτονίνης**

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, το σύνδρομο σεροτονίνης, μια κατάσταση πιθανώς απειλητική για τη ζωή, μπορεί να παρατηρηθεί με τη θεραπεία με βενλαφαζίνη, ειδικά κατά την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων, όπως αναστολείς MAO, που μπορεί να επιδρούν στα συστήματα σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην νοητική

κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αστάθεια από το αυτόνομο (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή πίεση αίματος, υπερθερμία), διαταραχές της νευρομυϊκής λειτουργίας (π.χ. αύξηση αντανακλαστικών, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος, διάρροια).

### **Γλαύκωμα κλειστής γωνίας**

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

### **Αρτηριακή πίεση**

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

### **Καρδιακή συχνότητα**

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

### **Καρδιοπάθεια και κίνδυνος αρρυθμίας**

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

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

### **Σπασμοί**

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

### **Υπονατρίαμια**

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

### **Μη φυσιολογικές αιμορραγικές εκδηλώσεις**

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

### **Χοληστερόλη στον ορό**

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

### **Συγχορήγηση με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας**

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

### **Μανία/υπομανία**

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

### **Επιθετικότητα**

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

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

### **Διακοπή της θεραπείας**

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

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

### **Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία**

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

### **Ξηροστομία**

Ξηροστομία αναφέρεται στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τερηδόνας και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την σημασία της υγιεινής των δοντιών.

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

### **Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO)**

#### **Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO**

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

#### **Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας της MAO-A (μοκλοβεμίδη)**

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός βενλαφαζίνης με έναν αναστρέψιμο και εκλεκτικό αναστολέα της MAO όπως είναι η μοκλοβεμίδη λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης. Μετά τη θεραπεία με έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO, μια περίοδος απόσυρσης του φαρμάκου μικρότερη των 14 ημερών μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη. Η χορήγηση βενλαφαζίνης



πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Αναστρέψιμος,μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO (λινεζολίδα)**

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

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

#### **Σεροτονινεργικό σύνδρομο**

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων, που μπορεί να επηρεάζουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (που περιλαμβάνουν τις τριπτάνες, τους SSRIs, τους SNRIs, το λίθιο, την σιμπουτραμίνη, την τραμαδόλη ή το Βότανο του Αγ. Ιωάννη (St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]), με φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MAO) ή με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης).

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

#### **Ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ**

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

#### **Αιθανόλη**

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

#### **Επίδραση άλλων φαρμάκων στη βενλαφαξίνη**

##### **Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)**

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

προσοχή αν η θεραπεία του ασθενή περιλαμβάνει συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και της βενλαφαξίνης.

### **Επίδραση της βενλαφαξίνης σε άλλα φάρμακα**

#### **Λίθιο**

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

#### **Διαζεπάμη**

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

#### **Ιμιπραμίνη**

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

#### **Αλοπεριδόλη**

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

#### **Ρισπεριδόνη**

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

#### **Μετοπρολόλη**

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

#### **Ινδιναβίρη**

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

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

### Κύηση

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

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Η βενλαφαζίνη πρέπει να χορηγείται σε εγκύους γυναίκες μόνο αν τα αναμενόμενα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Όπως και με άλλους αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs/SNRI), αν η βενλαφαζίνη χρησιμοποιηθεί μέχρι τη γέννηση ή για διάστημα μέχρι λίγο πριν τη γέννηση μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογνά, συμπτώματα από τη διακοπή. Ορισμένα νεογνά που εκτέθηκαν στη βενλαφαζίνη κατά το τέλος του τρίτου τριμήνου ανέπτυξαν επιπλοκές, για τις οποίες απαιτήθηκε η παρεντερική σίτιση, η αναπνευστική υποστήριξη ή η παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να προκύψουν αμέσως μετά τον τοκετό

Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα η χρήση των SSRIs κατά την κύηση, ιδιαιτέρως κατά το τέλος της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (persistent pulmonary hypertension in the newborn - PPHN). Παρά το ότι μελέτες δεν έχουν εντοπίσει συσχέτιση του PPHN με την θεραπεία με SNRI, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να αποκλειστεί με την βενλαφαζίνη λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογέννητα εάν η μητέρα λάμβανε έναν SSRI/SNRI στο τέλος της κύησης: ευερεθιστότητα, τρόμος, υποτονία, επίμονο κλάμα, και δυσκολία στο θηλασμό ή στον ύπνο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι είτε λόγω σεροτονεργικών επιδράσεων είτε συμπτώματα έκθεσης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές οι επιπλοκές παρατηρούνται αμέσως ή μέσα σε 24 ώρες μετά τον τοκετό.

### Γαλουχία

Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, Ο-δυσμεθυλοβενλαφαζίνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα μωρά που θηλάζουν. Ωστόσο, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί/σταματήσει ο θηλασμός, ή θα συνεχισθεί/διακοπεί η θεραπεία με [την βενλαφαζίνη], λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη του παιδιού από το θηλασμό και τα οφέλη από τη θεραπεία με [Βενλαφαζίνη] για τη γυναίκα.

## 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), μη συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα

διαθέσιμα δεδομένα).

Σύστημα Οργανισμού	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αίμα / Λεμφικό			Εκχύμωση, αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος		Αιμορραγία των βλεννογόνων, παρατεταμένος χρόνος ροής αίματος, Θρομβοκυτοπενία, Δυσκρασίες αίματος, (περιλαμβάνονται ακκοκιοκυττάρωση, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτοπενία)
Μεταβολισμός/ Διατροφή		Υπερχοληστεριναιμία, απώλεια σωματικού βάρους	Αύξηση βάρους		Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, Υπονατριαιμία, Ηπατίτιδα, Σύνδρομο Απρόσφορης Εκκρίσεως Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH), Αύξηση προλακτίνης
Νευρικό	Ξηροστομία (10,0%), Κεφαλαλγία (30,3%)*	Μη φυσιολογικά όνειρα, Μειωμένη λίμπιντο, Ζάλη, Αυξημένος μυϊκός τόνος (υπερτονία), Αϋπνία, Νευρικότητα, Παραισθησία, Καταστολή, Τρόμος, Σύγχυση, Αποπροσωποποίηση	Απάθεια, Ψευδαισθήσεις, Μυοκλονία, Διέγερση, Μείωση του συντονισμού και της ισορροπίας	Ακαθυσία/ Ψυχοκινητική ανησυχία, Σπασμοί, Μανιακή αντίδραση	Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS), Σεροτονινεργικό σύνδρομο, Παραλήρημα, Εξωπυραμιδικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της δυστονίας και της δυσκινησίας), Βραδυκινησία, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά**
Ειδικές αισθήσεις		Διαταραχή στην προσαρμογή, μυδρίαση, διαταραχές όρασης,	Διαταραχές γεύσης, Εμβοές		Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
Καρδιαγγειακό		Υπέρταση,	Ορθοστατική		Υπόταση,

		αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάρσεις), Αίσθημα παλμών	υπόταση, Συγκοπή, Ταχυκαρδία		Επιμήκυνση του διαστήματος QT, Κοιλιακή μαρμαρυγή, Κοιλιακή ταχυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)
Αναπνευστικό		Χασμουρητό			Πνευμονική ηωσινοφιλία
Πεπτικό	Ναυτία (20,0%)	Μειωμένη όρεξη (ανορεξία), Δυσκοιλιότητα, Έμετος	Τριγμός των δοντιών, διάρροια		Παγκρεατίτιδα
Δέρμα	Εφίδρωση (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων) [12,2%]		Εξάνθημα, Αλωπεκία		Πολύμορφο ερύθημα, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens-Johnson, Κνησμός, Κνίδωση
Μυοσκελετικό					Ραβδομύλυση
Ουρογεννητικό		Μη φυσιολογική εκσπερμάτωση/οργασμός (άνδρες), Ανοργασμία, Διαταραχή στύσης (ανικανότητα), Διαταραχή της ούρησης (κυρίως διστακτικότητα), Διαταραχές εμμήνου ρύσης που συνοδεύονται από αυξημένη αιμορραγία ή αυξημένη μη κανονική αιμορραγία (π.χ., μηνορραγία, μητρορραγία), αυξημένη συχνότητα ούρησης	Μη φυσιολογικός οργασμός (γυναίκες), Κατακράτηση ούρων		
Σώμα ως σύνολο		Αίσθημα αδυναμίας (κόπωση), Ρίγη	Αντίδραση φωτοευαισθησίας		Αναφυλαξία

\* Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες, η πιθανότητα κεφαλαλγίας ήταν 30,3% με βενλαφαξίνη έναντι 31,3% με εικονικό φάρμακο (placebo).

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

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

### **Παιδιατρικοί ασθενείς**

Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων της βενλαφαζίνης (σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές δοκιμές) σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 17 ετών) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Όπως και με τους ενήλικες, παρατηρήθηκαν μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη χοληστερόλη ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

### **Συνιστώμενη θεραπεία**

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά- κωδικός ATC : NO6A X16

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαζίνης στους ανθρώπους πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνη (ODV), είναι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαζίνη είναι επίσης ασθενής αναστολέας της πρόσληψης ντοπαμίνης. Η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, μειώνουν την β-αδρενεργική διεγερσιμότητα μετά την εφάπαξ (απλή δόση) και τη χρόνια χορήγηση αμφότερα. Η βενλαφαζίνη και η ODV είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών και στη σύνδεση του υποδοχέα.

Η βενλαφαζίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουςκαρινικούς, Η<sub>1</sub>-ισταμινεργικούς ή α<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου. Η φαρμακολογική δραστηριότητα σε αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να συνδέεται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αντιχολινεργικές, ηρεμιστικές και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με άλλα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η βενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τη δράση του υποδοχέα της μονοάμινο οξειδάσης (MAO).

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

### Επεισόδια Μείζονος κατάθλιψης

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

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

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

### Κοινωνική Αγχώδης Διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής τεκμηριώθηκε σε τέσσερις διπλές τυφλές παράλληλων ομάδων, διάρκειας δώδεκα εβδομάδων πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό (placebo) μελέτες και μια διπλή-τυφλή, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 6 μηνών ελεγχόμενη με εικονικό μελέτη, σταθερής ευέλικτης

δόσης σε ενήλικες εξωτερικούς ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις από 75 έως 225mg/ημέρα. Δεν υπήρξε ένδειξη για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν 150 έως 225 mg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα εκείνων, που έλαβαν 75mg/ημέρα στη μελέτη διάρκειας 6 μηνών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

### Απορρόφηση

Τουλάχιστον το 92% μιας απλής δόσης βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης απορροφάται. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 40% με 45% εξαιτίας του προσυστηματικού μεταβολισμού. Μετά τη χορήγηση βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, της βενλαφαξίνης και της ODV στο πλάσμα παρατηρούνται σε 2 και 3 ώρες, αντίστοιχως. Μετά τη χορήγηση της βενλαφαξίνης σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της βενλαφαξίνης και της ODV επιτυγχάνονται στις 5,5 και στις 9,0 ώρες αντίστοιχα. Όταν χορηγούνται ισοδύναμες ημερήσιες δόσεις βενλαφαξίνης είτε ως δισκία άμεσης αποδέσμευσης ή ως καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης παρέχει βραδύτερο ρυθμό απορρόφησης, αλλά τον ίδιο βαθμό απορρόφησης σε σύγκριση με το δισκίο άμεσης αποδέσμευσης. Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαξίνης και της ODV.

### Κατανομή

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

### Μεταβολισμός

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

### Απέκκριση

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

### Ειδικοί Πληθυσμοί

#### Ηλικία και Φύλο

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



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

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

### **Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια**

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

### **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

75 mg καψάκια σκληρά παρατεταμένης αποδέσμευσης:

*Περιεχόμενο καψακίου:*

Hypromellose

Ammonio methacrylate copolymer (type B)

Sodium Iarilsulfate

Magnesium stearate

*Επικάλυψη:*

Basic butylated methacrylate copolymer 12,5%

*Κέλυφος καψακίου:*

Gelatin

Titanium dioxide (E 171)

Red iron oxide (E172)

*Μελάνη εκτύπωσης:*

Shellac

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol (E1520)

150 mg καψάκια σκληρά παρατεταμένης αποδέσμευσης:

*Περιεχόμενο καψακίου:*

Hypromellose

Ammonio methacrylate copolymer (type B)

Sodium laurilsulfate

Magnesium stearate

*Επικάλυψη:*

Basic butylated methacrylate copolymer 12,5%

*Κέλυφος καψακίου:*

Gelatin

Titanium dioxide (E 171)

Erythrosine (E127)

Indigotin I (E 132)

*Μελάνη εκτύπωσης:*

Shellac

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol (E1520)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μπλίστερ PVC/PE/PVDC/Al

**DK/H/1254/01-003/MR:**

75 mg: 14, 28, 30 και 98 καψάκια σκληρά παρατεταμένης αποδέσμευσης

150 mg: 10, 28, 30 και 98 καψάκια σκληρά παρατεταμένης αποδέσμευσης

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την απόρριψη**

Καμία ειδική υποχρέωση.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PROTON PHARMA ΑΦΕ

Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας

14564 Νεα Κηφισιά

Τηλ: 210 6254175

Fax : 210 6254190

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

78418 / 3-12-08

78419 / 3-12-08

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**