

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

VELPINE® XR 37.5 mg κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρές
VELPINE® XR 75 mg κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρές
VELPINE® XR 150 mg κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρές

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

[Για την περιεκτικότητα των 37.5 mg]

Κάθε κάψουλα περιέχει υδροχλωρική βενλαφαξίνη (venlafaxine hydrochloride) ισοδύναμης με 37.5 mg βενλαφαξίνης (venlafaxine).

Έκδοχα:

Σουκρόζη max. 46.35 mg

Ponceau 4R (E124) 0.0267 mg

[Για την περιεκτικότητα των 75 mg]

Κάθε κάψουλα περιέχει υδροχλωρική βενλαφαξίνη (venlafaxine hydrochloride) ισοδύναμης με 75 mg βενλαφαξίνης (venlafaxine).

Έκδοχα:

Σουκρόζη max. 92.69 mg

Sunset yellow FCF (E110) 0.0006 mg

[Για την περιεκτικότητα των 150 mg]

Κάθε κάψουλα περιέχει υδροχλωρική βενλαφαξίνη (venlafaxine hydrochloride) ισοδύναμης με 150 mg βενλαφαξίνης (venlafaxine).

Έκδοχα

Σουκρόζη max. 185.38 mg

Sunset yellow FCF (E110) 0.0008 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Κάψουλα παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρή.

VELPINE® XR 37.5 mg κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρές.

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία μέσα σε μία κάψουλα με πορτοκαλί το πάνω μισό και διαφανές το άλλο κάτω μισό της κάψουλας.

VELPINE® XR 75 mg κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρές.

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία μέσα σε μία κάψουλα με κίτρινο το πάνω μισό και διαφανές το άλλο κάτω μισό της κάψουλας.

VELPINE® XR 150 mg κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρές.
Λευκά έως υπόλευκα κοκκία μέσα σε μία κάψουλα με χρώμα κίτρινο ώχρα το πάνω μισό και διαφανές το άλλο κάτω μισό της κάψουλας.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

- Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια.
- Μικρής διάρκειας θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής / κοινωνικής φοβίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η λήψη της κάψουλας να γίνεται με το φαγητό. Κάθε κάψουλα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη με τη βοήθεια υγρού. Η κάψουλα δεν πρέπει να διαιρείται, να θρυμματίζεται ή να διαλύεται στο νερό. Το VELPINE® XR πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως, την ίδια ώρα περίπου το πρωί ή το βράδυ.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βενλαφαζίνη άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να το αλλάξουν σε VELPINE® XR στην πλησιέστερη ισοδύναμη δόση (mg/ημέρα). Ωστόσο, μπορεί να απαιτηθούν εξατομικεύσεις στη ρύθμιση της δοσολογίας.

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια:

Η συνήθης αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία της κατάθλιψης είναι μεταξύ 75 mg και 225 mg. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει με 75 mg μία φορά την ημέρα. Ορισμένα αποτελέσματα γίνονται ορατά μετά από 2 – 4 εβδομάδες θεραπείας με επαρκείς καθορισμένες δόσεις. Εάν η κλινική ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 150 mg και στη συνέχεια στα 225 mg. Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερες δόσεις μέχρι και 375 mg, αν και η εμπειρία με αυτές τις υψηλές δόσεις είναι περιορισμένη. Σε όλες τις περιπτώσεις οι υψηλές δόσεις πρέπει να χορηγούνται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων περίπου ή περισσότερο, και όχι μικρότερα των 4 ημερών. Εάν μετά από 2 – 4 εβδομάδες δεν έχει παρατηρηθεί κανένα αποτέλεσμα, η συνέχιση της θεραπείας δεν θα επιφέρει κανένα όφελος.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα οξέα επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτούν συνεχή φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 4 – 6 μήνες. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερα διαστήματα θεραπείας (βλέπε λήμμα 5.1). Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει περιοδικά να επαναξιολογούν την ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας με βενλαφαζίνη.

Μικρής διάρκειας θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής / κοινωνικής φοβίας:

Η συνήθης συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής

είναι 75 mg/ημερησίως. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη δόση των 75 mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί με βήματα των 75 mg ανά διαστήματα τουλάχιστον 4 ημερών ανάμεσα σε κάθε αύξηση, μέχρι ένα μέγιστο 225 mg. Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης στη θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής έχει τεκμηριωθεί σε τέσσερις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα της μακράς διάρκειας θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με Νεφρική ή Ηπατική Ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να χορηγούνται μικρότερες δόσεις βενλαφαζίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία μπορεί να απαιτηθεί να ξεκινήσει με σκευάσματα βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης.

Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να μειωθεί κατά 25 – 50 % σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεταξύ 10 έως 70 ml/min. Η συνολική δόση θα πρέπει να μειωθεί στο μισό στους ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση. Η χορήγηση θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να ολοκληρωθεί η συνεδρία της αιμοδιύλισης.

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η συνολική ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να αποφασίζεται εξατομικευμένα, ενώ για ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι αναγκαία μείωση της δόσης πάνω από 50 %.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αλλά συνιστάται να δίνεται προσοχή και να θεωρείται πιθανή μία μείωση της δόσης πάνω από 50%.

Το όφελος θα πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών:

Το VELPINE® XR δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών (βλέπε λήμμα 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με τη μικρότερη συνιστώμενη δόση. Κατά την εξατομικευση της δοσολογίας, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αύξηση των δόσεων (βλέπε λήμμα 4.4).

Σύνδρομο στέρησης που παρατηρείται κατά τη διακοπή της βενλαφαζίνης:

Απότομη διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με την βενλαφαζίνη η δόση πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων, έτσι ώστε να ελαττωθούν τα συμπτώματα στέρησης (βλέπε λήμμα 4.4 και λήμμα 4.8). Εάν εμφανιστούν συμπτώματα μη ανοχής κατά τη διάρκεια μείωσης της δοσολογίας ή μετά από τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να ξαναρχίσει η προηγούμενα ληφθείσα δόση. Συνακόλουθα, ο θεράπων ιατρός μπορεί να συνεχίζει την ελάττωση της δόσης, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη βενλαφαζίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.
- Η βενλαφαζίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με κάποιον αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) ή πριν περάσουν δύο εβδομάδες από τη λήξη της θεραπείας με φάρμακα αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ). Επίσης δεν θα πρέπει να λαμβάνονται αναστολείς ΜΑΟ πριν περάσουν 7 ημέρες από τη διακοπή της βενλαφαζίνης (βλέπε λήμμα 4.5).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών:

Το VELPINE® XR δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά, θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν 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 διάρκειας στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Αυτοκτονία / Αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση: Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι την επίτευξη σημαντικής υποχώρησης της νόσου. Καθώς μπορεί να μη συμβεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων ή και περισσότερο της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να συμβεί βελτίωση. Από τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες συνταγογραφείται το VELPINE® XR μπορεί επίσης να συνδέονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για αυτόν το λόγο θα πρέπει να παίρνονται οι ίδιες προφυλάξεις όταν θεραπεύουμε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και όταν θεραπεύουμε ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή εκείνοι που παρουσιάζουν ένα σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών, και για αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία μέτα - ανάλυση κλινικών μελετών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ελεγχόμενων με placebo σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα λαμβανόμενα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το

placebo σε ασθενείς μικρότερους των 25 ετών.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα εκείνων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να συνοδεύει την αντικαταθλιπτική θεραπεία ειδικά στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία.

Οι ασθενείς, (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για κάθε κλινική επιδείνωση, εκδήλωση αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθεις αλλαγές της συμπεριφοράς αναζητώντας άμεσα ιατρική συμβουλή με την ύπαρξη τέτοιων συμπτωμάτων.

Σε όλους τους καταθλιπτικούς ασθενείς ο κίνδυνος της αυτοκτονίας πρέπει να εξετάζεται. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν έναν περιορισμένο αριθμό καψουλών, ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος σκόπιμης υπέρβασης των θεραπευτικών δόσεων.

Επιθετικότητα

Όπως και με τα άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, επιθετική συμπεριφορά μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη, κατά τη διάρκεια μείωσης της δόσης και κατά τη διακοπή της χορήγησης. Για το λόγο αυτό, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς.

Ακαθισία/Ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση του VELPINE® XR έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθισίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία εσωτερική αίσθηση ανησυχίας και ψυχοκινητικής διαταραχής όπως αδυναμία παραμονής στην καθιστή ή όρθια θέση και που συνήθως συνδέεται με υποκείμενο αίσθημα δυσφορίας. Αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν τέτοια συμπτώματα η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Μανία / Υπομανία

Μανία / υπομανία μπορεί να εμφανιστεί σε μικρό αριθμό ασθενών με διαταραχή της διάθεσης εάν λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένης και της βενλαφαζίνης. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της μανίας ή υπομανίας στο 0,2% των ασθενών με κοινωνική αγχώδη διαταραχή που ελάμβαναν βενλαφαζίνη. Όπως και με τα άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας. Κατά τη θεραπεία της καταθλιπτικής φάσης της μανίας – καταθλιπτικής ψύχωσης, αυτή μπορεί να μετατραπεί σε φάση μανίας.

Σπασμοί

Σπασμοί εμφανίζονται πολύ σπάνια. Όπως και με τα άλλα αντικαταθλιπτικά, απαιτείται προσεγμένο δοσολογικό σχήμα μαζί με στενή ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με επιληψία και / ή οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο. Εάν εμφανιστούν σπασμοί η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Σύνδρομο Σεροτονίνης

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης της βενλαφαζίνης και λόγω του κινδύνου σεροτονινεργικού συνδρόμου θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή οποτεδήποτε συγχωρηγείται η βενλαφαζίνη με ουσίες που επηρεάζουν το νευροδιαβιβαστικό

σύστημα της σεροτονίνης π.χ. τρυπτάνες, εκλεκτικούς αναστολείς MAO (moclobemide, toloxatone), linezolid, SSRIs ή λίθιο (βλέπε λήμμα 4.5).

Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο

Όπως και με τους εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), η βενλαφαξίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά μια που έχουν αναφερθεί περιστατικά προσομοιάζοντα με το κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο με αυτόν τον συνδυασμό ουσιών (βλέπε λήμμα 4.5).

Μυδρίαση και Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Μπορεί να προκληθεί μυδρίαση που να σχετίζεται με την βενλαφαξίνη. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή οι ασθενείς με κίνδυνο οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Ηπατική και νεφρική λειτουργία:

Πριν την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαξίνη πρέπει να ελέγχεται η ηπατική και νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια, η κάθαρση της βενλαφαξίνης και του ενεργού μεταβολίτη της μειώθηκε, ενώ παρατάθηκε η κάθαρση και η ημιπερίοδος ζωής αυτών των ουσιών. Μπορεί να απαιτηθεί μία μικρότερη δόση και ένα αραιότερο δοσολογικό σχήμα. Όπως και με όλα τα άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαξίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) / νοραδρεναλίνης (SNRI) μπορεί να μεταβάλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή από του στόματος υπογλυκαιμική δοσολογία μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί.

Υπονατρίαμια και SIADH

Σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά (συμπεριλαμβανομένου των SSRIs), υπάρχει μία μόνη αναφορά περιστατικού υπονατρίαμιας, δευτεροπαθής έως παροδική SIADH (Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης). Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό εμφανίστηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά ή σε ασθενείς με υποογκαιμία εξαιτίας άλλων αιτιών.

Από έρευνες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν πολύ σπάνιες σποραδικές αναφορές του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν βενλαφαξίνη. Μολονότι τα περιστατικά που αναφέρθηκαν συνέβησαν σε συνδυασμό με τη χρήση βενλαφαξίνης, δεν έχει τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία με βενλαφαξίνη. Σπάνιες περιπτώσεις υπονατρίαμιας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με βενλαφαξίνη, περισσότερο ανάμεσα σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι και επέστρεψαν στο φυσιολογικό μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η βενλαφαξίνη χρησιμοποιείται στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα εάν αυτοί οι ασθενείς χρησιμοποιούν διουρητικά, ή όταν υποφέρουν από υποογκαιμία.

Προσοχή στη δοσολογία, μαζί με τακτική και στενή κλινική παρακολούθηση του

ασθενή, απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Διαταραχές στην ούρηση (π.χ. υπερτροφία του προστάτη, αν και τέτοια προβλήματα δεν αναμένονται, αφού η αντιχολινεργική δράση της βενλαφαζίνης είναι ασθενής.
- Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (και πάλι υπάρχει μικρός κίνδυνος εμφάνισης αυτών των προβλημάτων με την βενλαφαζίνη, εξ αιτίας της ασθενούς αντιχολινεργικής της δράσης).
- Χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Καρδιακά προβλήματα, όπως ανωμαλίες στην αγωγιμότητα, ασταθής στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να παίρνονται συγκεκριμένες προφυλάξεις και τα συγχωρηγούμενα φάρμακα να δοσολογούνται πολύ προσεκτικά.

Καρδιαγγειακές παθήσεις, υψηλή και χαμηλή πίεση του αίματος

Συχνά έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες δοσοεξαρτώμενη αύξηση της πίεσης του αίματος, ιδιαίτερα με δόσεις μεγαλύτερες των 200 mg. Η εμμένουσα αύξηση της πίεσης του αίματος μπορεί να έχει ανεπιθύμητες συνέπειες. Συνιστάται μέτρηση της πίεσης του αίματος στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Για τους ασθενείς που εμφανίζουν εμμένουσα αύξηση της πίεσης του αίματος (σοβαρή και μη ελεγχόμενη υπέρταση) ενώ λαμβάνουν βενλαφαζίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. 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.

Σημαντικές αλλαγές στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (υπέρ- και υπόταση) και ανωμαλίες στην καρδιακή συχνότητα έχουν παρατηρηθεί ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ έχει επίσης αναφερθεί μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βενλαφαζίνης και του οξέως ισχαιμικού μυοκαρδιακού επεισοδίου. Για το λόγο αυτό, η βενλαφαζίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό μυοκαρδιακό επεισόδιο, οξεία αγγειακή εγκεφαλική πάθηση ή άλλη εγκατεστημένη καρδιακή πάθηση που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών.

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

Υπερχοληστερολαιμία

Σε μακράς διάρκειας κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση στη χοληστερόλη του ορού. Κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, προσοχή πρέπει να δίνεται στα επίπεδα της χοληστερόλης του ορού του ασθενή.

Σε εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας, κλινικά πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτής της διαταραχής ή της αλλαγής της θεραπείας σε κάποιο άλλο αντικαταθλιπτικό.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι είναι συχνά περισσότερο ευαίσθητοι στα αντικαταθλιπτικά. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν γίνεται αύξηση της δόσης (βλέπε λήμμα 4.2).

Κίνδυνος Αιμορραγίας

Ο κίνδυνος για υποδόριες και βλεννογόνοιες αιμορραγικές διαταραχές είναι πιθανό να αυξηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη. Όπως και με τις άλλες ουσίες που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση σε αυτά τα σημεία.

Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας: με VELPINE® XR

Τα συμπτώματα εξ' αποστερήσεως όταν διακόπτεται η θεραπεία είναι συχνά ιδιαίτερα αν η διακοπή είναι απότομη (βλέπε λήμμα 4.8).

Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων εξ' αποστερήσεως μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες περιλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα ζάλης, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένου της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αυπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και ή έμετος, τρόμος και κεφαλαλγία. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρής έντασης. Συνήθως συμβαίνουν εντός των πρώτων ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά υπάρχουν και σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι λόγω απροσεξίας παρέλειψαν μία δόση. Γενικά αυτά τα συμπτώματα αυτοπεριορίζονται και συνήθως παρέρχονται εντός δύο εβδομάδων, αν και σε μερικά άτομα μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή και περισσότερο).

Για αυτόν το λόγο συνιστάται η θεραπεία με το VELPINE® XR να διακόπτεται σταδιακά σε μία περίοδο μερικών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. (βλέπε «Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή του VELPINE® XR», λήμμα 4.2).

[Για την περιεκτικότητα των 37.5 mg]

Το έκδοχο ponceau 4R red (E 124) που περιέχεται στο κέλυφος της κάψουλας μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επειδή οι κάψουλες περιέχουν σουκρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα όπως δυσανεξία στην φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκεια ιμπερτάσης - ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

[Για την περιεκτικότητα των 75 mg]

Το έκδοχο sunset yellow FCF (E 110) που περιέχεται στο κέλυφος της κάψουλας μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επειδή οι κάψουλες περιέχουν σουκρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα όπως δυσανεξία στην φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης ή

ανεπάρκεια ιμπερτάσης - ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

[Για την περιεκτικότητα των 150 mg]

Το έκδοχο sunset yellow FCF (E 110) που περιέχεται στο κέλυφος της κάψουλας μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επειδή οι κάψουλες περιέχουν σουκρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα όπως δυσανεξία στην φρουκτόζη, δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκεια ιμπερτάσης – ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ):

Ανεπιθύμητες ενέργειες (ορισμένες από τις οποίες σοβαρές) έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με βενλαφαξίνη ξεκίνησε λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΑΟ και σε περιπτώσεις όπου ή θεραπεία με τους ΜΑΟ αναστολείς ξεκίνησε λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με βενλαφαξίνη.

Τέτοιες αναφορές περιλαμβάνουν: τρόμο, κλονικοί σπασμοί, ιδρώτα, ναυτία, έμετος, εξάψεις, ζάλη, υπερθερμία με χαρακτηριστικά ομοιάζοντα με κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, σύνδρομο σεροτονίνης, σπασμοί και θάνατος.

Κατά την παράλληλη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολέων ΜΑΟ, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες αντιδράσεις: υπερθερμία, ακαμψία, κλονικοί σπασμοί, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος πιθανόν με ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης (περιλαμβανομένης υπερβολικής ανησυχίας που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα) καθώς και εκδηλώσεις που ομοιάζουν με κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο. Λαμβάνοντας υπ' όψιν αυτές τις αντιδράσεις καθώς και τις σοβαρές (μερικές φορές θανατηφόρες) αλληλεπιδράσεις, που έχουν αναφερθεί με την παράλληλη ή σαν αποτέλεσμα της άμεσης επακόλουθης χορήγησης αναστολέων ΜΑΟ και άλλων αντικαταθλιπτικών με φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες της βενλαφαξίνης, η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ΜΑΟ αναστολείς ή εντός 14 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τους ΜΑΟ αναστολείς. Πρέπει να παρέλθουν 7 ημέρες τουλάχιστον μετά τη διακοπή της βενλαφαξίνης πριν αρχίσει η χορήγηση ενός αναστολέα ΜΑΟ (βλέπε λήμμα 4.3).

Όταν ξεκινάει η θεραπεία με βενλαφαξίνη και αφού έχουν παρέλθει 14 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με τον ΜΑΟ αναστολέα, συνιστάται για τις πρώτες λίγες μέρες της θεραπείας να χορηγείται μία ημερήσια δόση των 37,5 mg.

Οι παραπάνω συστάσεις σχετικά με το διάστημα ανάμεσα στη διακοπή της θεραπείας με κάποιον αναστολέα ΜΑΟ και την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαξίνη βασίζονται σε εκτιμήσεις με τους μη αναστρέψιμους αναστολείς ΜΑΟ. Ο απαραίτητος χρόνος ανάμεσα στη διακοπή του moclobemide (ενός αναστρέψιμου αναστολέα ΜΑΟ) και στην έναρξη της θεραπείας με βενλαφαξίνη μπορεί να είναι μικρότερος από 14 ημέρες. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (όπως περιγράφονται παραπάνω) για τους αναστολείς ΜΑΟ, πρέπει να εξασφαλίζεται μία ικανοποιητική περίοδος έκπλυσης όταν ο ασθενής αλλάζει τη θεραπεία από moclobemide σε βενλαφαξίνη. Για την αξιολόγηση της κατάλληλης περιόδου

έκπλυσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι φαρμακολογικές ιδιότητες της moclobemide και η κλινική αξιολόγηση για τον κάθε ασθενή.

Ουσίες με κίνδυνο πρόκλησης σεροτονινεργικού συνδρόμου:

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης της βενλαφαζίνης και του κινδύνου πρόκλησης σεροτονινεργικού συνδρόμου, συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται βενλαφαζίνη με άλλα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα σεροτονεργικού νευροδιαβιβαστή π.χ. τριπτάνες, εκλεκτικούς MAO αναστολείς (moclobemide toloxatone), linezolid, SSRIs ή λίθιο (βλέπε λήμμα 4.4).

Ουσίες με κίνδυνο πρόκλησης κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου:

Όπως και με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), η βενλαφαζίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα μια που έχουν αναφερθεί συμπτώματα προσομοιάζοντα με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο με αυτόν τον συνδυασμό ουσιών (βλέπε λήμμα 4.4).

Άλφα και βήτα συμπαθομιμητικές ουσίες

Οι άλφα και βήτα συμπαθομιμητικές ουσίες (αδρεναλίνη, ναραδρεναλίνη, ντοπαμίνη) στην περίπτωση της διαδικασίας αιμόστασης που περιλαμβάνει υποδόριες ενέσεις και ενέσεις στα ούλα μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού εξαιτίας αύξησης της καρδιακής ευερεθιστότητας. Σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης η βενλαφαζίνη σε συνδυασμό με τις άλφα και βήτα συμπαθομιμητικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει παροξυσμική υπέρταση με πιθανές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (αναστολή της εισόδου του συμπαθομιμητικού φαρμακευτικού προϊόντος στην ίνα του συμπαθητικού).

Hypericum perforatum

Η ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαζίνης με παρασκευάσματα περιέχοντα St. John' s Wort (Hypericum perforatum) μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Υπάρχει μικρή σχετικά κλινική εμπειρία από την ταυτόχρονη χρήση βενλαφαζίνης και ECT. Συνιστάται προσοχή επειδή έχει αναφερθεί παράταση των σπασμών με τα συγχωρηγούμενα SSRI αντικαταθλιπτικά.

Αλκοόλη

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βενλαφαζίνης, του ODV και της αιθανόλης δεν μεταβλήθηκαν όταν η αιθανόλη (0,5 g/kg, μία φορά ημερησίως) χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η βενλαφαζίνη δεν έδειξε να αυξάνει την εξασθένιση των πνευματικών και κινητικών ικανοτήτων που προκλήθηκαν από την αιθανόλη. Ωστόσο, όπως με όλα τα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν τη χρήση αλκοόλ ενώ λαμβάνουν βενλαφαζίνη.

Αντιπηκτικά

Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) με αντιπηκτικά (NSAIDs, παράγωγα του

σαλικυλικού οξέως, τικλοπιδίνη κ.λ.π.) ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Προσοχή συνιστάται και με τους ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχές πηκτικότητας.

Σκευάσματα για μείωση του βάρους του σώματος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαξίνη σε συνδυασμό με τα σκευάσματα για τη μείωση του βάρους του σώματος (συμπεριλαμβανομένου του phentermine) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής βενλαφαξίνης και των σκευασμάτων για μείωση του βάρους του σώματος δεν συνιστάται. Η υδροχλωρική βενλαφαξίνη μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα δεν ενδείκνυται για την ελάττωση του βάρους του σώματος.

Κλοζαπίνη

Έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα κλοζαπίνης μετά τη χορήγηση βενλαφαξίνης, τα οποία προσωρινά συσχετίστηκαν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σπασμούς.

Βαρφαρίνη

Σε ασθενείς που έπαιρναν βαρφαρίνη και στους οποίους ακολούθησε η θεραπεία με βενλαφαξίνη έχει αναφερθεί ενδυνάμωση του αντιπηκτικού αποτελέσματος συμπεριλαμβανομένου αύξησης του χρόνου προθρομβίνης, του μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης και του διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR).

Λίθιο και Διαζεπάμη

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης (ODV) δεν μεταβλήθηκαν όταν σε υγιείς εθελοντές χορηγήθηκε βενλαφαξίνη (χορηγούμενη σε καθορισμένο δοσολογικό σχήμα των 50 mg κάθε 8 ώρες) μαζί με διαζεπάμη (μία δόση των 10 mg) ή λίθιο (μία δόση των 600 mg). Η χορήγηση της βενλαφαξίνης δεν επηρέασε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που επιφέρει το λίθιο. Έχουν γίνει αναφορές για αλληλεπίδραση μεταξύ του λιθίου και της βενλαφαξίνης που οδήγησαν σε αύξηση των επιπέδων του λιθίου.

Σιμετιδίνη

Η σιμετιδίνη ανέστειλε τον μεταβολισμό πρώτης διόδου της βενλαφαξίνης, αλλά δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στο σχηματισμό ή την απέκκριση της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης (ODV), η οποία είναι παρούσα στη συστηματική κυκλοφορία σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Έτσι δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δοσολογίας όταν η βενλαφαξίνη χορηγείται παράλληλα με την σιμετιδίνη. Στους ηλικιωμένους ασθενείς ή σε εκείνους με ηπατική δυσλειτουργία, η αλληλεπίδραση από τη συγχορήγηση της βενλαφαξίνης με τη σιμετιδίνη μπορεί να είναι εντονότερη, συνεπώς σ' αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση.

Ρισπεριδόνη

Κατά τη σύγχρονη χορήγηση βενλαφαξίνης και ρισπεριδόνης, η βενλαφαξίνη προκάλεσε αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) (+ 32%) της ρισπεριδόνης και μείωσε το CL/F (- 38%), ενώ το AUC της 9 – hydroxyrisperidone και η ολική δραστική ουσία (ρισπεριδόνη και 9 - hydroxyrisperidone) δεν έδειξε να

αλλάζει σημαντικά.

Ινδιναβίρη

Μία 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 του ODV. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Αλοπεριδόνη

Η βενλαφαζίνη χορηγούμενη σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης μείωσε την ολική κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης δόσης της αλοπεριδόνης που επέφερε μία αύξηση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της αλοπεριδόνης. Επιπλέον, η C_{max} της αλοπεριδόνης αυξήθηκε όταν συγχωρηγήθηκε με την βενλαφαζίνη, αλλά ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της αλοπεριδόνης δεν μεταβλήθηκε. Ο μηχανισμός που εξηγεί αυτά τα ευρήματα δεν είναι γνωστός.

Ιμιπραμίνη

Η ιμιπραμίνη αναστέλλει μερικά το CYP2D6 που μεσολαβεί στον σχηματισμό της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης. Ωστόσο, δεν επηρεάζεται η ολική συγκέντρωση και των δύο ουσιών (βενλαφαζίνης και Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης (ODV)) από την ταυτόχρονη χορήγηση με την ιμιπραμίνη και δεν απαιτείται περαιτέρω ρύθμιση της δοσολογίας. Η βενλαφαζίνη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της ιμιπραμίνης και της 2-OH-imiipramine. Ωστόσο, η AUC, C_{max} και C_{min} της δεσιμιπραμίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 35% παρουσία βενλαφαζίνης. Υπήρξε μία αύξηση στο AUC της 2-OH-imiipramine κατά 2,5 – 4,5 φορές.

Από την αναδρομική αξιολόγηση ασθενών που ελάμβαναν ταυτόχρονα βενλαφαζίνη με αντιυπερτασικούς ή υπογλυκαιμικούς παράγοντες σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρξαν ενδείξεις ασυμβατότητας της θεραπείας με βενλαφαζίνης με αυτούς του παράγοντες.

Δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες για την εκτίμηση του αποτελέσματος από τη συνδυασμένη χρήση της βενλαφαζίνης με άλλα αντικαταθλιπτικά.

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2D6 και CYP3A4

Η κύρια οδός απέκκρισης της βενλαφαζίνης είναι διαμέσου των CYP2D6 και CYP3A4. Η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από το ισοένζυμο CYP2D6 στον ενεργό μεταβολίτη της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη (ODV) και από το ισοένζυμο CYP3A3/4 στην Ν-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη.

CYP2D6. Με βάση τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βενλαφαζίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα έναν αναστολέα CYP2D6, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της βενλαφαζίνης με τους αναστολείς CYP2D6 και CYP3A4 (οι δύο πιο σημαντικές οδοί απέκκρισης της) δεν έχουν μελετηθεί. Αν και το ισοένζυμο CYP3A4 αποτελεί μία μικρή μεταβολική οδό συγκρινόμενο με το CYP2D6 για τον μεταβολισμό της βενλαφαζίνης, υπάρχει η δυνατότητα για κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων αναστολέων CYP3A4 και της βενλαφαζίνης επειδή

αυτό θα είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα βενλαφαζίνης στο πλάσμα στα άτομα με φτωχό μεταβολισμό CYP2D6 (7% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού). Για το λόγο αυτό ισχυροί αναστολείς CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη, βεραπαμίλη) ή συνδυασμοί φαρμάκων που αναστέλλουν και τα δύο ισοένζυμα CYP2D6 και CYP3A4 μπορούν να συγχορηγηθούν με τη βενλαφαζίνη μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο.

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα AUC (+36%) σε άτομα με έντονη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, ενώ πολύ μεγάλη αύξηση (μέχρι περίπου 200%) στο AUC παρατηρήθηκε σε κάποια άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450

In vitro και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαζίνη είναι σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και ότι η βενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2C9 ή CYP3A4.

Η πρωτεϊνική σύνδεση της βενλαφαζίνης και του ODV είναι 27% και 30% αντίστοιχα. Γι' αυτό δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις εξαιτίας της δέσμευσης των πρωτεϊνών με την βενλαφαζίνη και τον πιο σημαντικό μεταβολίτη της.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της βενλαφαζίνης στις έγκυες γυναίκες. Η περιορισμένη εμπειρία που υπάρχει μέχρι σήμερα δεν υποδηλώνει κάποιον αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών ή οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια για την εγκυμοσύνη ή για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα (βλέπε λήμμα 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Εάν η βενλαφαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί χρονικά μέχρι και τον χρόνο του τοκετού, η εμφάνιση συμπτωμάτων εξ' αποστερήσεως στο νεογνό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Η βενλαφαζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία:

Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι ακόμα γνωστό πια είναι τα αποτελέσματα για το νεογνό που θηλάζει. Για το λόγο αυτό πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχίζεται/σταματά ο θηλασμός ή θα συνεχίζεται/διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και την σπουδαιότητα της θεραπείας με βενλαφαζίνη για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βενλαφαζίνη έχει μικρή έως ήπια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όλα τα ψυχοφάρμακα μπορούν να βλάψουν 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 την βενλαφαζίνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν πολλά συμπτώματα τα οποία συνδέονται ή σχετίζονται με την κλινική κατάσταση της ασθένειας. Είναι συνεπώς πολλές φορές δύσκολο να καθοριστεί εάν τα παρατηρούμενα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ίδιας της ασθένειας, ή πραγματική ανεπιθύμητη ενέργεια από το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας, έτσι ώστε να μειωθεί η σοβαρότητα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαιρεθεί στις ακόλουθες κατηγορίες:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $<1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $<1/100$

Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$

Πολύ σπάνιες: $<1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Παρακλινικές εξετάσεις:

Σπάνιες: Παράταση του χρόνου αιμορραγίας.

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Αρρυθμίες συμπεριλαμβανομένης της ταχυκαρδίας

Πολύ σπάνιες: Επιμήκυνση του διαστήματος QRT και QT, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου), καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Εκχυμώσεις, αιμορραγία των βλεννογόνων.

Σπάνιες: Παράταση του χρόνου αιμορραγίας, θρομβοκυτοπενία

Πολύ σπάνιες: Δυσκρασίες αίματος (περιλαμβάνονται ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτταροπενία).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αυξημένος μυϊκός τόνος, παραισθησία, τρόμος

Όχι συχνές: Μυοκλονία

Σπάνιες: Σπασμοί, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS), σεροτονινεργικό σύνδρομο.

Πολύ σπάνιες: Εξωπυραμидικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων δυστονίας και δυσκινησίας), όψιμη δυσκινησία.

Διαταραχές των οφθαλμών:

Συχνές: Μη φυσιολογική προσαρμογή, μυδρίαση, οπτικές διαταραχές.

Πολύ σπάνιες: Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, οξύ γλαύκωμα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: Βόμβος

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Συχνές: Χασμουρητό

Πολύ σπάνιες: Ηωσινοφιλική πνευμονία, με συμπτώματα όπως δύσπνοια και πόνο στο στήθος

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Ανορεξία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ξηροστομία.

Όχι συχνές: Αλλοίωση της γεύσης, τρίζιμο δοντιών, διάρροια.

Πολύ σπάνιες: Παγκρεατίτιδα

Νεφρικές και ουροποιητικές διαταραχές

Συχνές: Διαταραχές της ούρησης (ιδιαίτερα έντονη τάση για ούρηση)

Όχι συχνές: Κατακράτηση ούρων.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εφίδρωση (περιλαμβανομένων των νυχτερινών εφιδρώσεων).

Όχι συχνές: Δερματίτιδα, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, ερύθημα, αλωπεκία.

Πολύ σπάνιες: Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens – Johnson, κνησμός, κνίδωση.

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού:

Πολύ σπάνιες: Ραβδομύτωση.

Ενδοκρινικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Συχνές Υπερχοληστερολαιμία (ιδιαίτερα με παρατεταμένη χορήγηση και πιθανόν με υψηλές δόσεις), απώλεια σωματικού βάρους

Όχι συχνές: Υπονατρίαμια, αύξηση του βάρους

Σπάνιες: Σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: Υπέρταση, αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάψεις), εκχυμώσεις, αιμορραγία των βλεννογόνων.

Όχι συχνές: Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικό επεισόδιο.

Σπάνιες: Αιμορραγία (περιλαμβανομένου της εγκεφαλικής), αιμορραγία του γαστρεντερικού.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις από το σημείο χορήγησης:

Συχνές Αίσθημα αδυναμίας / κόπωση.

Ανοσοποιητικό σύστημα:

Όχι συχνές Αντίδραση φωτοευαισθησίας.
Πολύ σπάνιες: Αναφυλαξία.

Διαταραχές ήπατος – χοληφόρων:

Όχι συχνές: Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Σπάνιες: Ηπατίτιδα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Συχνές: Διαταραχές εκσπερμάτισης / οργασμό (άνδρες), ανοργασμία, διαταραχή της στύσης, ελάττωση της libido.
Όχι συχνές: Ανώμαλος οργασμός (γυναίκες), μηνορραγία.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές Παράδοξα όνειρα, αϋπνία, νευρικότητα, καταστολή.
Όχι συχνές: Ανησυχία, απάθεια, ψευδαισθήσεις.
Σπάνιες: Μανιακές αντιδράσεις, και ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθισία (βλέπε λήμμα 4.4).
Πολύ σπάνιες: Ντελίριο.
Η συχνότητα του αυτοκτονικού ιδεασμού και της αυτοκτονικής συμπεριφοράς δεν είναι γνωστή.

Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VELPINE® XR ή στα αρχικά στάδια μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε λήμμα 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Διαταραχές του Καρδιαγγειακού: Καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, στηθαγχικός πόνος, συγκοπή.

Αναπνευστικές διαταραχές: Διάμεση πνευμονία

Γαστρεντερικές διαταραχές: Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: αιμορραγία (περιλαμβανομένου της εγκεφαλικής αιμορραγίας), δυσκρασίες του αίματος (περιλαμβάνονται ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτταροπενία).

Ψυχιατρικές: ανησυχία, ντελίριο

Επίσης έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Γενικές διαταραχές: πονοκέφαλος, κοιλιακός πόνος, πόνος στην πλάτη, συμπτώματα κρυολογήματος, πόνος, λοιμώξεις.

Αναπνευστικές διαταραχές: φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα.

Αν και αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαξίνη, δεν υπάρχει γνωστός αιτιολογικός σύνδεσμος με το VELPINE® XR.

Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με τους SSRI:

Η διακοπή της βενλαφαξίνης (ιδιαίτερα όταν γίνεται απότομα) συχνά οδηγεί σε συμπτώματα εκ' διακοπής. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένου της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος και κεφαλαλγία είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις. Γενικά, τα συμπτώματα αυτά είναι ήπια έως μέτρια και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρής έντασης και/ή παρατεταμένης διάρκειας. Συνιστάται όταν η θεραπεία με βενλαφαξίνη δεν είναι πλέον απαραίτητη να γίνεται βαθμιαία διακοπή με σταδιακή ελάττωση της δόσης (βλέπε λήμμα 4.2 και 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά για θανατηφόρα περιστατικά υπερδοσολόγησης, ιδιαίτερα σε συνδυασμένη χορήγηση με αλκοόλη και/ή άλλα φάρμακα.

Συμπτώματα

Συμπτώματα που αναφέρθηκαν μετά την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν μεταβολή του επιπέδου συνείδησης (κυμαινόμενη από υπνηλία μέχρι κώμα), αλλά επίσης ανησυχία, γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος και διάρροια, ρίγη, (ήπια) υπέρταση και ταχυκαρδία. Αναφέρθηκαν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT, σκελετικός αποκλεισμός, επιμήκυνση του QRS), κολπική και κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, επιληπτικοί σπασμοί, ίλιγγος και κώμα.

Θεραπεία

Να εξασφαλίζεται μία ικανοποιητική οδός αερισμού, οξυγόνωση και τεχνητή αναπνοή. Η θεραπεία συνιστάται από μέτρα για την ελάττωση της απορρόφησης του φαρμάκου (όπως πλύση στομάχου εάν γίνει σύντομα μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας φαρμάκου ή η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε συνδυασμό με θειϊκό νάτριο) και είναι επιπλέον συμπτωματική. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρόφησης. Ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται. Η βενλαφαξίνη και η Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνη δεν απομακρύνονται με την αιμοκάθαρση. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για την βενλαφαξίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλα αντικαταθλιπτικά.
Κωδικός ATC: N06AX16

Η βενλαφαξίνη είναι ένα δομικά πρωτότυπο αντικαταθλιπτικό, χωρίς χημική συγγένεια με τα τρικυκλικά, τετρακυκλικά ή άλλα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά.

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη (ODV), είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαζίνη αναστέλλει επίσης ασθενώς την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης.

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να μειώσουν τη διεγερσιμότητα των β – αδρενεργικών υποδοχέων μόνο μετά από χρόνια χορήγηση. Αντίθετα, η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μειώνουν τη β – αδρενεργική διεγερσιμότητα τόσο με την εφάπαξ όσο και μετά από χρόνια χορήγηση. Η κλινική σπουδαιότητα αυτής της ενέργειας δεν είναι ακόμα γνωστή. Η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της φαίνεται να είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών.

Στους αρουραίους, η βενλαφαζίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουσκαρινικούς, H₁ - ισταμινεργικούς ή α₁ - αδρενεργικούς υποδοχείς. Η βενλαφαζίνη δεν αναστέλλει τη δράση της μονοαμινοξειδάσης (MAO).

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Μία κλινική μελέτη, σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με ιστορικό υποτροπών κατάθλιψης, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στην βενλαφαζίνη για 8 εβδομάδες και παρέμειναν σε βελτίωση κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης μίας ανοιχτής (open label) θεραπείας διάρκειας 6 μηνών και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με βενλαφαζίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 12 μήνες, επέδειξε ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών των καταθλιπτικών συμπτωμάτων για τους ασθενείς που ελάμβαναν βενλαφαζίνη συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή (κοινωνική φοβία)

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης έχει ερευνηθεί σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για την κοινωνική αγχώδη διαταραχή. Σε τέσσερις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, διπλές – τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, με παράλληλες ομάδες, η βενλαφαζίνη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο με την κλίμακα Liebowitz για την κοινωνική αγχώδη διαταραχή (ΚΑΔ). Οι δόσεις κυμαίνονταν από 75 – 225 mg/ημερησίως.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:

Απορρόφηση

Η βενλαφαζίνη απορροφάται σχεδόν πλήρως και υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό όπου και σχηματίζεται ο ενεργός μεταβολίτης της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαζίνης, όταν χορηγείται σαν κάψουλα παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι η ίδια με την μορφή άμεσης απελευθέρωσης: περίπου 40 – 45%. Μετά από τη χορήγηση ίσων ημερήσιων δόσεων βενλαφαζίνης (είτε στη μορφή των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα, είτε στη μορφή των καψουλών παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα) το AUC για τη βενλαφαζίνη και την Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη παρέμεινε το ίδιο. Μετά από τη χορήγηση καψουλών παρατεταμένης αποδέσμευσης οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα για τη βενλαφαζίνη και την Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη

επιτεύχθηκαν μετά από 6 και 9 ώρες αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαζίνης είναι χαμηλότερες και οι διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι ελαφρώς μικρότερες σε σχέση με τη μορφή άμεσης αποδέσμευσης.

Κατανομή

Η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 27% και 30% αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Μετά την απορρόφηση, η βενλαφαζίνη υφίσταται εκτεταμένο προ-συστηματικό μεταβολισμό στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης της βενλαφαζίνης είναι η Ο – δεσμεθυλβενλαφαζίνη. Ωστόσο, η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται επίσης στην Ν – δεσμεθυλβενλαφαζίνη, Ν₂Ο - didesmethylvenlafaxine και άλλους μικρότερης σημασίας μεταβολίτες. Σε μελέτες *in vitro* φαίνεται ότι ο σχηματισμός της Ο – δεσμεθυλβενλαφαζίνης καταλύεται από το CYP2D6 και ο σχηματισμός της Ν-δεσμεθυλβενλαφαζίνης καταλύεται από το CYP3A3/4. Ο μεταβολισμός που ρυθμίζεται από το CYP2D6 δεν έχει σχέση με το δοσολογικό σχήμα της βενλαφαζίνης για τα άτομα με μειωμένη και αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα. Και στις δύο ομάδες η ολική έκθεση στις δραστικές ουσίες (βενλαφαζίνη και Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη) είναι η ίδια.

Απέκκριση

Η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη απεκκρίνονται κυρίως από τα νεφρά. Περίπου 87% μίας δόσης βενλαφαζίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες μετά τη χορήγηση ως αμετάβλητη βενλαφαζίνη, μη συζευγμένη Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη, συζευγμένη Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη, ή με τη μορφή άλλου μικρής σημασίας μεταβολίτη.

Επαναλαμβανόμενη δόση

Κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων από του στόματος χορηγήσεων του φαρμάκου, οι συγκεντρώσεις της σταθεροποιημένης κατάστασης (steady state) της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες. Η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη στο δοσολογικό εύρος των 75 – 450 mg/ημερησίως εμφανίζουν γραμμική κινητική. Δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια χρόνιας λήψης του φαρμάκου από υγιείς εθελοντές απροσδόκητη συσσώρευση βενλαφαζίνης ή Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης.

Αλληλεπίδραση με το φαγητό και ειδικές ομάδες ασθενών

Η χορήγηση της βενλαφαζίνης με την τροφή δεν είχε καμία επίδραση στην απορρόφηση της βενλαφαζίνης ή στο διαδοχικό σχηματισμό της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης.

Το φύλο και η ηλικία των ασθενών δεν είχαν κανένα σημαντικό αποτέλεσμα στην φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης. Σε ασθενείς πάνω από 60 ετών παρατηρήθηκε μία ελάττωση κατά 20% στην κάθαρση της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης, η οποία πιθανά να οφείλεται στην εξασθένιση της νεφρικής λειτουργίας που συχνά παρατηρείται με την ηλικία.

Σε μερικούς ασθενείς με αντισταθμισμένη κίρρωση του ήπατος, η φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης μεταβλήθηκαν σημαντικά. Η ελάττωση του μεταβολισμού της βενλαφαζίνης και της απέκκρισης της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης είχαν σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερες συγκεντρώσεις βενλαφαζίνης και Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης στο πλάσμα.

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η ολική κάθαρση της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης μειώθηκε και ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) επιμηκύνθηκε. Η μείωση της ολικής κάθαρσης ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/min.

2.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας της βενλαφαζίνης τα συμπτώματα από το Κ.Ν.Σ. ήταν κυρίαρχα.

Η βενλαφαζίνη και ο κύριος μεταβολίτης της στους ανθρώπους δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δράση σε ένα μεγάλο εύρος in vitro και in vivo ελέγχων. Μακροχρόνιες μελέτες με βενλαφαζίνη που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και ποντίκια δεν έδωσαν ενδείξεις καρκινογένεσης. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνα αποτελέσματα. Ωστόσο παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικά αποτελέσματα σε αρουραίους.

Μείωση του βάρους του εμβρύου και αύξηση της θνησιγένειας και της θνησιμότητας των νεογνών παρατηρήθηκε σε επίπεδα δόσεων λίγο πάνω από τη μέγιστη ημερήσια ανθρώπινη δόση.

In vitro παρατηρήθηκε μερικός αποκλεισμός των διαύλων νατρίου σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις. Η συσχέτιση με την εμφάνιση αρρυθμίας και κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από λήψη υπερβολικής δόσης ή αναστολής του μεταβολισμού της βενλαφαζίνης δεν είναι ξεκάθαρη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1 Κατάλογος των εκδόχων:

[Για την περιεκτικότητα των 37.5 mg]

Περιεχόμενο της κάψουλας

Σφαιρίδια ζάχαρης (περιέχει σουκρόζη)

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Σεβακικός διβουτυλεστέρας

Ελαϊκό οξύ

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Κέλυφος κάψουλας

Ζελατίνη

Νάτριο λαουρυλοθειϊκό

Χρωστικές:

Ερυθρό E124 (cochineal red)

Κινολίνης κίτρινο (E104)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

[Για την περιεκτικότητα των 75 mg]

Περιεχόμενο της κάψουλας

Σφαιρίδια ζάχαρης (περιέχει σουκρόζη)

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Σεβακικός διβουτυλεστέρας

Ελαϊκό οξύ

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Κέλυφος κάψουλας

Ζελατίνη

Νάτριο λαουρυλοθειϊκό

Χρωστικές:

Πορτοκαλί κίτρινο S (E110)

Κινολίνης κίτρινο (E104)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

[Για την περιεκτικότητα των 150 mg]

Περιεχόμενο της κάψουλας

Σφαιρίδια ζάχαρης (περιέχει σουκρόζη)

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Σεβακικός διβουτυλεστέρας

Ελαϊκό οξύ

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Κέλυφος κάψουλας

Ζελατίνη

Νάτριο λαουρυλοθειϊκό

Χρωστικές:

Κίτρινο E110 (sunset yellow)

Κινολίνης κίτρινο (E104)

Κυανό E131 (patent blue)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

[Για MRP No NL/H/927-931, 933-941/01-03/MR:]

20, 28, 30, 50, 98, και 100 κάψουλες που συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters PVC/Aluminium).

Φιαλίδιο από HDPE με βιδωτό πώμα από HDPE που περιέχει 50 και 100 κάψουλες και έναν φακελίσκο με γέλη πυριτίου (silica gel) (αφυγραντικό).

Δεν είναι διαθέσιμες όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Δεν είναι απαραίτητες

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.
Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα
Τηλ.: 210-6413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

VELPINE® XR 37.5 mg/cap: 52699/08/9-4-2009

VELPINE® XR 75 mg/cap: 52695/08/9-4-2009

VELPINE® XR 150 mg/cap: 52696/08/9-4-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

VELPINE® XR 37.5 mg/cap: 30-4-2008

VELPINE® XR 75 mg/cap: 30-4-2008

VELPINE® XR 150 mg/cap: 30-4-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

26-06-2010.