

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZACALEN® καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά 75mg/CAP
ZACALEN® καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά 150mg/CAP

Venlafaxine

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZACALEN® 75mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
ZACALEN® 150mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- 75mg: Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, περιέχει 84,90mg Υδροχλωρικής Βενλαφαξίνης που αντιστοιχούν σε 75mg Βενλαφαξίνης.
- 150mg: Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 169,8mg Υδροχλωρικής Βενλαφαξίνης που αντιστοιχούν σε 150mg Βενλαφαξίνης.

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 150mg περιέχει 0,792mg Sunset yellow FCF (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, δείτε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

- 75mg: καψάκια χρώματος αδιαφανούς ροδακινί με κόκκινες λωρίδες.
- 150mg: καψάκια χρώματος σκούρου πορτοκαλί με λευκές λωρίδες.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία σε μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Για την πρόληψη των υποτροπών κατάθλιψης ή για την αποφυγή επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης.

Θεραπεία Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής.

Θεραπεία Κοινωνικής Διαταραχής/Κοινωνικής Φοβίας.

Θεραπεία διαταραχών πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75mg μια φορά την ημέρα. Οι ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στην αρχική δόση των 75mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από μεγαλύτερες δόσεις που μπορεί να φτάσουν στα 375mg την ημέρα. Η αύξηση της δόσης μπορεί να γίνεται σε στάδια διάρκειας 2 εβδομάδων ή περισσότερο. Εάν η κλινική κατάσταση και τα συμπτώματα είναι σοβαρά τότε δικαιολογείται η αύξηση της δοσολογίας να γίνεται σε πιο σύντομα διαστήματα αλλά όχι πιο σύντομα από 4 ημέρες.

Υπάρχει κίνδυνος για την εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, για αυτό θα πρέπει να γίνεται κλινική εκτίμηση πριν από την αύξηση της δοσολογίας (δείτε παράγραφο 4.4). Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να διατηρείται.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τη θεραπεία για επαρκή χρονική διάρκεια, που μπορεί να είναι αρκετοί μήνες ή και περισσότερο. Η θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται σε σταθερή βάση και να εξατομικεύεται. Η θεραπεία δύναται να συνεχιστεί για περισσότερο καιρό για την πρόληψη των υποτροπών κατάθλιψης ή για την αποφυγή επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η συνιστώμενη δόση πρόληψης υποτροπής είναι η ίδια με τη δόση που έπαιρνε ο ασθενής κατά τη διάρκεια του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου.

Η αντικαταθλιπτική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 6 μήνες πριν εκτιμηθεί η διακοπή της.

Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75mg μια φορά την ημέρα. Οι ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στην αρχική δόση των 75mg/ημέρα, μπορεί να ανταποκριθούν σε μεγαλύτερες δόσεις που μπορεί να φτάσουν στα 225mg την ημέρα. Η αύξηση της δόσης μπορεί να γίνεται σε στάδια διάρκειας 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

Υπάρχει κίνδυνος για την εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, για αυτό θα πρέπει να γίνεται κλινική εκτίμηση πριν από την αύξηση της δοσολογίας (δείτε παράγραφο 4.4). Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να διατηρείται.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τη θεραπεία για επαρκή χρονική διάρκεια, που μπορεί να είναι αρκετοί μήνες ή και περισσότερο. Η θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται σε σταθερή βάση και να εξατομικεύεται.

Κοινωνική Διαταραχή/Κοινωνική Φοβία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75mg μια φορά την ημέρα. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι υψηλότερες δόσεις μπορεί να προσφέρουν μεγαλύτερο αποτέλεσμα.

Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στην αρχική δόση των 75mg/ημέρα, μπορεί να ανταποκριθούν σε μεγαλύτερες δόσεις που μπορεί να φτάσουν στα 225mg την ημέρα. Η αύξηση της δόσης μπορεί να γίνεται σε στάδια διάρκειας 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

Υπάρχει κίνδυνος για την εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, για αυτό θα πρέπει να γίνεται κλινική εκτίμηση πριν από την αύξηση της δοσολογίας (δείτε παράγραφο 4.4). Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να διατηρείται.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τη θεραπεία για επαρκή χρονική διάρκεια, που μπορεί να είναι αρκετοί μήνες ή και περισσότερο. Η θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται σε σταθερή βάση και να εξατομικεύεται.

Διαταραχές πανικού

Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης, 37,5mg, χορηγούμενα μια φορά ημερησίως, για 7 ημέρες. Μετά μπορεί να αυξηθεί στα 75mg, χορηγούμενα μια φορά ημερησίως. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη δόση των 75mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 225mg, χορηγούμενα μια φορά ημερησίως, με διαστήματα μεταξύ κάθε αύξησης 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

Υπάρχει κίνδυνος για την εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, για αυτό θα πρέπει να γίνεται κλινική εκτίμηση πριν από την αύξηση της δόσολογίας (δείτε παράγραφο 4.4). Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να διατηρείται.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τη θεραπεία για επαρκή χρονική διάρκεια, που μπορεί να είναι αρκετοί μήνες ή και περισσότερο. Η θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται σε σταθερή βάση και να εξατομικεύεται.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσολογίας της βενλαφαζίνης με μόνο κριτήριο την ηλικία. Ωστόσο χρειάζεται προσοχή στη μεταχείριση των ηλικιωμένων ασθενών (π.χ. λόγω πιθανής έκπτωσης στη νεφρική λειτουργία, ή πιθανών αλλαγών στη ευαισθησία και δράση των νευροδιαβιβαστών, λόγω ηλικίας). Θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και οι ασθενείς να παρακολουθούνται συστηματικά όταν απαιτείται αύξηση της δόσης.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Η χρήση της βενλαφαζίνης δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους.

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης σε παιδιά και εφήβους με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο δεν αποδείχτηκε σε κλινικές μελέτες, γι' αυτό δεν συνιστάται η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς (δείτε λήμμα 4.4 και 4.8).

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

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια συνιστάται ότι η συνολική ημερήσια δόση να μειωθεί κατά 50%. Λόγω όμως, της διαφοροποίησης που μπορεί να παρουσιάζει κάθε ασθενής στην κάθαρση, η εξατομικεύση της δόσολογίας είναι επιθυμητή.

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αλλά συνιστάται προσοχή και θα πρέπει να εξετάζεται μείωση μεγαλύτερη του 50%. Το πιθανό όφελος θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων από τη θεραπεία, σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Συνιστάται προσοχή αλλά δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με

σπειραματική διήθηση (GFR) μεταξύ 30-70ml/min. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR \leq 30ml/min) ή σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, η συνολική ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Λόγω όμως, της διαφοροποίησης που μπορεί να παρουσιάζει κάθε ασθενής στην κάθαρση, η εξατομίκευση της δοσολογίας είναι επιθυμητή.

Συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή χορήγησης της βενλαφαζίνης

Θα πρέπει να αποφεύγετε η απότομη διακοπή του φαρμάκου. Όταν πρόκειται να διακοπεί η θεραπεία με βενλαφαζίνη συνιστάται η σταδιακή μείωση της δοσολογίας μέσα σε μια χρονική περίοδο που θα διαρκεί τουλάχιστον μία με δύο εβδομάδες, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος συμπτωμάτων απόσυρσης (δείτε παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητα συμπτώματα μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση της επιστροφής στην προηγούμενη δοσολογία. Στη συνέχεια, η δόση μπορεί ξανά να μειωθεί σταδιακά αλλά με πιο αργό ρυθμό.

Για χορήγηση από του στόματος.

Συνιστάται η λήψη του ZACALEN® με το φαγητό, μία φορά ημερησίως, την ίδια ώρα περίπου, το πρωί ή το βράδυ. Κάθε καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο μαζί με νερό ή άλλο υγρό και να μη μοιράζεται, σπάζεται, μασιέται ή διαλύεται.

Ασθενείς, οι οποίοι επί του παρόντος παίρνουν δισκία βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να αλλάξουν στην πιο κοντινή ισοδύναμη δόση (mg/ημέρα) του ZACALEN®. Για παράδειγμα ασθενείς που λαμβάνουν δισκία βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης 37,5mg δύο φορές ημερησίως, θα πρέπει να λάβουν ZACALEN® 75mg μια φορά ημερησίως. Κατά την αλλαγή, μπορεί να είναι απαραίτητες εξατομικεύσεις στη ρύθμιση της δοσολογίας.

Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης περιέχουν σφαιρίδια από τα οποία απελευθερώνεται η δραστική ουσία στην πεπτική οδό. Το αδιάλυτο τμήμα των σφαιριδίων αποβάλλεται και μπορεί να εμφανιστεί στα κόπρανα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη βενλαφαζίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Παράλληλη χορήγηση αναστολέων MAO (monoamine oxidase), λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης με συμπτώματα όπως ταραχή, τρόμος υπερθερμία. Θεραπεία με ZACALEN® δε θα πρέπει να ξεκινήσει πριν από τουλάχιστον 14 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MAO.

Τουλάχιστον 7 ημέρες θα πρέπει να μεσολαβήσουν μετά τη διακοπή της βενλαφαζίνης και πριν την έναρξη μη αναστρέψιμου αναστολέα MAO (δείτε παράγραφο 4.4 και 4.5).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία / Αυτοκτονικός ιδεασμός / Επιδείνωση της κλινικής κατάστασης

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (γεγονότα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος παραμένει μέχρι να σημειωθεί σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων. Επειδή η βελτίωση μπορεί να μην επέλθει κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων, ή περισσότερο, της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Η γενική κλινική εμπειρία δείχνει ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στο αρχικό στάδιο της ανάνηψης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες συνταγογραφείται το ZACALEN® μπορούν επίσης να συσχετισθούν με αυξημένο κίνδυνο γεγονότων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Σε αυτές τις ψυχιατρικές καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχει σοβαρή καταθλιπτική διαταραχή. Οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται στη θεραπεία ασθενών με σοβαρές καταθλιπτικές διαταραχές θα πρέπει να λαμβάνονται στη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό γεγονότων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή ασθενείς με σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν την έναρξη της θεραπείας βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αυτοκτονικών προσπαθειών και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπρόσθετα, υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες κάτω των 25 ετών που χρησιμοποιούν αντικαταθλιπτική θεραπεία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως παρουσιάστηκε σε μετα-ανάλυση κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο.

Συνιστάται στενή επιτήρηση των ασθενών και ειδικά αυτών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία κατά την έναρξη της θεραπείας αλλά και κατά την έναρξη της δοσολογικής αναπροσαρμογής. Οι ασθενείς (και όσοι φροντίζουν ασθενείς) θα πρέπει να προειδοποιούνται για την ανάγκη παρακολούθησης της εμφάνισης τέτοιων γεγονότων και να αναζητούν άμεση ιατρική βοήθεια γι' αυτά τα συμπτώματα.

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Το ZACALEN® δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικού ιδεασμού), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και 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, κρίνεται απαραίτητο να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως συμβαίνει και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη, μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο σεροτονίνης μια κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή, ειδικά όταν η βενλαφαξίνη συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα νευροδιαβίβασης της σεροτονίνης όπως οι αναστολείς ΜΑΟ (δείτε παράγραφο 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης περιλαμβάνουν αλλαγές στη πνευματική κατάσταση (όπως ταραχή, παραισθήσεις, κώμα), αστάθεια του ΑΝΣ (όπως ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές εκτροπές (όπως έντονη αντανάκλαστική αντίδραση, μη συντονισμός των κινήσεων) ή/και συμπτώματα γαστρεντερικού (όπως ναυτία, εμετός, διάρροια).

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Δύναται να παρατηρηθεί μυδρίαση σχετιζόμενη με τη χρήση βενλαφαξίνης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Αρτηριακή πίεση

Συχνά παρατηρείται δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει παρουσιαστεί σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης που χρειάστηκε άμεση αντιμετώπιση. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή αύξηση της πίεσης ενώ προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ρυθμίζεται πριν από την έναρξη θεραπείας με βενλαφαξίνη. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά την αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνετε σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση μπορεί να κινδυνεύσει από μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης όπως οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Καρδιακός ρυθμός

Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται μεγάλες δόσεις βενλαφαξίνης. Μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνετε σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση μπορεί να κινδυνεύσει από μεγάλη αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Καρδιακή νόσος και κίνδυνος αρρυθμίας

Δεν έχει εκτιμηθεί η δράση της βενλαφαξίνης σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή καρδιακή νόσο. Συνεπώς θα πρέπει η βενλαφαξίνη να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία έχουν σημειωθεί μοιραία περιστατικά καρδιακής αρρυθμίας με τη χρήση βενλαφαξίνης ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Θα πρέπει να εκτιμάται το όφελος και οι κίνδυνοι για τον ασθενή με κίνδυνο για σοβαρή καρδιακή αρρυθμία πριν την έναρξη θεραπείας με βενλαφαξίνη.

Σπασμοί

Στη θεραπεία με βενλαφαξίνη μπορεί να παρατηρηθούν σπασμοί. Όπως γίνεται και με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και οι ασθενείς με αντίστοιχο ιστορικό να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα αν ο ασθενής παρουσιάσει καταληψία.

Υπονατρίαμια

Με τη χρήση βενλαφαξίνης έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις με υπονατρίαμια ή/και σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Αυτό έχει παρατηρηθεί συχνά σε ασθενείς που παρουσιάζουν αφυδάτωση ή μείωση όγκου πλάσματος. Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν ηλικιωμένοι ασθενείς, που κάνουν χρήση αντιδιουρητικών ή ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση όγκου πλάσματος από άλλες αιτίες.

Μη φυσιολογική αιμορραγία

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας στο δέρμα και τους βλεννογόνους, συμπεριλαμβανομένης και της γαστρορραγίας, είναι υψηλός σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βενλαφαξίνη. Η βενλαφαξίνη όπως και οι άλλοι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση σε αιμορραγίες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικούς παράγοντες και αναστολείς της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.

Χοληστερόλη ορού

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 3 μηνών παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση της χοληστερόλης ορού σε ασθενείς που ελάμβαναν βενλαφαξίνη σε ποσοστό 5,3% έναντι 0,0% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων χοληστερόλης ιδιαίτερα στις μακροχρόνιες θεραπείες.

Συγχορήγηση με παράγοντες απώλειας βάρους

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού βενλαφαξίνης με παράγοντες απώλειας βάρους, συμπεριλαμβανομένης και της φεντερμίνης, δεν έχει αποδειχθεί. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση. Η βενλαφαξίνη δεν συνιστάται για απώλεια βάρους είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Μανία / Υπομανία

Μανία/Υπομανία μπορεί να παρατηρηθεί σε μικρό ποσοστό ασθενών με διαταραχές συμπεριφοράς όταν λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης και της βενλαφαξίνης. Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διπολικής διαταραχής, είτε προσωπικό είτε οικογενειακό.

Επιθετικότητα

Επιθετικότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης και της βενλαφαξίνης. Συνήθως παρατηρείται κατά την έναρξη, τις αναπροσαρμογές δοσολογίας και τον τερματισμό της θεραπείας.

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

Τερματισμός της θεραπείας

Συμπτώματα απόσυρσης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν κατά τον τερματισμό της θεραπείας με βενλαφαξίνη, ιδιαίτερα αν ο τερματισμός είναι απότομος (δείτε παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες έχουν παρατηρηθεί κατά τον τερματισμό της θεραπείας (σταδιακός ή μη-σταδιακός) ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν βενλαφαξίνη 31% έναντι 17% ασθενών σε εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας θεραπείας και της δοσολογίας όπως επίσης και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Ζάλη, διαταραχές των αισθήσεων (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), ταραχή ή ανησυχία, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία, είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικώς αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια και ανεκτά, ωστόσο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να γίνουν σοβαρά. Συνήθως παρατηρούνται κατά τις πρώτες ημέρες διακοπής της θεραπείας αν και έχουν παρατηρηθεί ορισμένα σπάνια περιστατικά σε ασθενείς που μπορεί να παρέλειψαν μία δόση. Γενικώς αυτά τα συμπτώματα είναι αυτό-περιοριζόμενα και συνήθως εξασθενούν μέσα σε 2 εβδομάδες, παρ' όλο που σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Γι' αυτό συνιστάται, όταν η θεραπεία με ZACALEN® δεν απαιτείται περαιτέρω, η διακοπή να γίνεται προοδευτικά, ελαττώνοντας σταδιακά τη δόση, ενώ η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να διαρκεί ικανή χρονική περίοδο που μπορεί να είναι από μερικές εβδομάδες έως μήνες, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς (δείτε παράγραφο 4.2).

Ακαθυσία / Ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της βενλαφαζίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη από τον ασθενή ακαθυσίας που χαρακτηρίζεται από υποκειμενικά δυσάρεστη ή βασανιστική ανησυχία και χρειάζεται να κινείται συχνά χωρίς να μπορεί να καθίσει ή να σταθεί ακίνητος. Αυτό είναι πολύ πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Ξηροστομία

Ξηροστομία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη σε ποσοστό που φτάνει το 10%. Αυτό μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο τερηδόνας, έτσι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την σημαντικότητα της στοματικής υγιεινής.

Έκδοχα

Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης ZACALEN® 150mg περιέχουν την χρωστική ουσία Sunset Yellow FCF (E110) η οποία είναι δυνατό να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και σε άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAO)

Μη αναστρέψιμοι μη εκλεκτικοί Αναστολείς MAO

Το ZACALEN® δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται συγχρόνως με μη αναστρέψιμους μη εκλεκτικούς Αναστολείς MAO. Η θεραπεία με ZACALEN® θα πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 14 μέρες μετά τη διακοπή ενός μη αναστρέψιμου μη εκλεκτικού αναστολέα MAO. Αντίστοιχα η βενλαφαζίνη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη ενός μη αναστρέψιμου μη εκλεκτικού αναστολέα MAO (δείτε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αναστρέψιμοι, εκλεκτικοί Α-Αναστολείς MAO (μοκλοβεμίδη /moclobemide)

Η συγχορήγηση της βενλαφαζίνης με αναστρέψιμους, εκλεκτικούς α-αναστολείς MAO όπως η μοκλοβεμίδη, δεν συνιστάται εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης. Μετά τη διακοπή του αναστρέψιμου εκλεκτικού α-αναστολέα MAO θα πρέπει να μεσολαβεί ένα ελάχιστο διάστημα κάθαρσης 14 ημερών πριν αρχίσει η θεραπεία με βενλαφαζίνη. Συνιστάται η διακοπή της βενλαφαζίνης τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη ενός αναστρέψιμου εκλεκτικού α-αναστολέα MAO (δείτε παράγραφο 4.4).

Αναστρέψιμοι μη εκλεκτικοί Αναστολείς MAO (λινεζολίδη linezolid)

Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας ασθενής αναστρέψιμος μη εκλεκτικός αναστολέας MAO, δεν θα πρέπει να χορηγείται με βενλαφαζίνη (δείτε παράγραφο 4.4).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, έχουν αναφερθεί όταν η θεραπεία βενλαφαζίνης άρχισε λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MAO ή όταν η χορήγηση των αναστολέων MAO άρχισε λίγο μετά τη διακοπή της βενλαφαζίνης. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονταν τρόμος, κλονικοί σπασμοί, εφίδρωση, ναυτία, έμετος, εξάψεις, ζάλη, υπερθερμία με χαρακτηριστικά προσομοιάζοντα με κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις και θάνατος.

Σύνδρομο Σεροτονίνης

Όπως συμβαίνει και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαζίνη μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης ειδικά κατά την ταυτόχρονη

χρήση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το σύστημα νευροδιαβίβασης της σεροτονίνης (όπως τρυπτάνες, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή/και νορ-επινεφρίνης [SSRIs, SNRIs], λίθιο, σιμπουτραμίνη, τραμαντόλη, προϊόντα με εκχύλισμα Υπερικού [*Hypericum perforatum*]), με παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (αναστολείς MAO) ή με προϊόντα που περιέχουν πρόδρομες ουσίες για τη παραγωγή σεροτονίνης (όπως συμπληρώματα που περιέχουν τρυπτοφάνη).

Αν κρίνεται κλινικά απαραίτητο να συγχωρηγηθεί η βενλαφαξίνη με ένα SSRI, ή ένα SNRI ή με ένα αγωνιστή υποδοχέων σεροτονίνης (τρυπτάνη), συνίσταται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά την έναρξη της θεραπείας αλλά και κατά την αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Η συγχωρήγηση της βενλαφαξίνης με προϊόντα που περιέχουν πρόδρομες ουσίες για τη παραγωγή σεροτονίνης (όπως συμπληρώματα που περιέχουν τρυπτοφάνη) δεν συνίσταται (δείτε παράγραφο 4.4).

Φάρμακα που επηρεάζουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες σχετικά με τον κίνδυνο από τη χρήση του ZACALEN® σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Συνεπώς συνίσταται προσοχή στη συγχωρήγηση του ZACALEN® με αυτά τα φάρμακα.

Αιθανόλη

Σε μελέτες έχει δειχθεί ότι η βενλαφαξίνη δεν επηρεάζει την δυσλειτουργία των πνευματικών και κινητικών ικανοτήτων που προκαλεί η χρήση του αλκοόλ. Ωστόσο, όπως συνιστάται με όλα τα φάρμακα που δρούν στο ΚΝΣ, έτσι και για τη βενλαφαξίνη συνιστάται η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη βενλαφαξίνη

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3 A4)

Σε φαρμακοκινητική μελέτη με κετοконаζόλη, σε ισχυρούς και ασθενείς μεταβολίτες του CYP2D6 παρουσιάστηκε αύξηση στην AUC της βενλαφαξίνης (70% και 21% αντίστοιχα με ασθενείς και ισχυρούς μεταβολίτες του CYP2D6) και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνης (33% και 23% αντίστοιχα με ασθενείς και ισχυρούς μεταβολίτες του CYP2D6) αμέσως μετά τη λήψη της κετοконаζόλης. Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του CYP3A4 (π.χ., atazanavir, κλαριθρομυκίνη, ιδιναβίρη, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ketoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) και βενλαφαξίνης δύναται να αυξήσει τα επίπεδα της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνης. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσοχή όταν στη θεραπεία του ασθενούς συμπεριλαμβάνονται αναστολείς του CYP3A4 και βενλαφαξίνη ταυτόχρονα.

Επίδραση της βενλαφαξίνης σε άλλα φάρμακα

Λίθιο

Κατά την ταυτόχρονη λήψη λιθίου και βενλαφαξίνης μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης (δείτε «Σύνδρομο σεροτονίνης»).

Διαζεπάμη

Η βενλαφαξίνη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της διαζεπάμης και των ενεργών μεταβολιτών της. Αντίστοιχα ούτε η διαζεπάμη φαίνεται να επιδρά στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της βενλαφαξίνης ή της Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνης. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με άλλες βενζοδιαζεπάμες.

Ιμιπραμίνη

Η βενλαφαξίνη δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της ιμιπραμίνης και της 2-OH-ιμιπραμίνης. Παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στην AUC της 2-OH-ιμιπραμίνης κατά 2,5 και 4,5 φορές όταν η δινόταν δόση βενλαφαξίνης 75mg και 150mg ημερησίως αντίστοιχα. Η ιμιπραμίνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης ή της Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνης. Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία αυτή της αλληλεπίδρασης. Συνιστάται προσοχή στη συγχορήγηση της βενλαφαξίνης με την ιμιπραμίνη.

Αλοπεριδόλη

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλοπεριδόλη παρουσιάστηκε μείωση 42% στην συνολική από του στόματος κάθαρση, αύξηση 70% στην AUC και αύξηση 88% της C_{max} , αλλά καμία επίδραση στο χρόνο ημίσειας ζωής της αλοπεριδόλης. Τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν συγχωρηγούνται η αλοπεριδόλη με την βενλαφαξίνη. Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία αυτή της αλληλεπίδρασης.

Ρισπεριδόνη

Η βενλαφαξίνη αυξάνει της AUC της ρισπεριδόνης κατά 50%, αλλά δεν μεταβάλλει σημαντικά το φαρμακοκινητικό προφίλ της δραστικής ομάδας της ρισπεριδόνης (ρισπεριδόνη και 9-υδροξυρισπεριδόνη). Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία αυτή της αλληλεπίδρασης.

Μετοπρολόλη

Σε φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης η ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαξίνης και της μετοπρολόλης σε υγιείς εθελοντές, παρουσιάστηκε αύξηση στη συγκέντρωση πλάσματος της μετοπρολόλης κατά 30-40% χωρίς να μεταβάλλεται η συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της α-υδροξυμετοπρολόλης. Δεν έχει γίνει γνωστή η κλινική σημασία του ως άνω ευρήματος σε ευαίσθητοποιημένους ασθενείς. Η μετοπρολόλη δεν μεταβάλλει την φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης ή του ενεργού μεταβολίτη, Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνης. Συνιστάται προσοχή στη συγχορήγηση της βενλαφαξίνης και της μετοπρολόλης.

Ινδιναβίρη

Σε φαρμακοκινητική μελέτη με ινδιναβίρη παρουσιάστηκε αύξηση 28% στην AUC και μείωση 36% στην C_{max} της ινδιναβίρης. Η ινδιναβίρη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνης. Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία αυτή της αλληλεπίδρασης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της βενλαφαξίνης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (δείτε παράγραφο 5.3). Δεν έχει μελετηθεί ο πιθανός κίνδυνος στους ανθρώπους. Το ZACALEN® μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους μόνο αν τα αναμενόμενα οφέλη από τη θεραπεία είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs/SNRIs), η απότομη διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα απόσυρσης, έτσι το νεογνό μπορεί να παρουσιάσει τέτοια συμπτώματα αν έχει χορηγηθεί βενλαφαξίνη στη μητέρα κατά την κύηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, νεογνά τα οποία εκτέθηκαν στην βενλαφαξίνη στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης παρουσίασαν επιπλοκές που για την αντιμετώπισή τους χρειάστηκε διασωλήνωση, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και γενικότερα παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο. Οι επιπλοκές αυτές γίνονται αντιληπτές αμέσως μετά τον τοκετό.

Τα ακόλουθα συμπτώματα παρατηρήθηκαν σε νεογνά των οποίων η μητέρα έπαιρνε SSRIs/SNRIs κατά τα τελευταία στάδια της κύησης: ανησυχία, τρόμο, υποτονία, επίμονο κλάμα, και δυσκολία στο θηλασμό και στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της σεροτονίνης ή επίδραση της έκθεσης στη βενλαφαξίνη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών τα συμπτώματα γίνονται αντιληπτά άμεσα ή μέσα στις πρώτες 24 ώρες από τη γέννηση.

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η χρήση SSRIs στην εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα κατά τα τελευταία στάδια της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά (PPHN). Αν και δεν έχει ερευνηθεί η συσχέτιση της PPHN με τη θεραπεία με αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης (SNRIs), αυτός ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί με τη βενλαφαξίνη λαμβάνοντας υπόψη το σχετικό μηχανισμό δράσης (αναστολής της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Γαλουχία

Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός της μεταβολίτης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το μωρό που θηλάζει. Γι' αυτό, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί ή θα διακοπεί ο θηλασμός, ή θα συνεχισθεί ή θα διακοπεί η βενλαφαξίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας με βενλαφαξίνη για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Όλα τα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσουν την κρίση, την ικανότητα σκέψης και τις αντανακλαστικές αντιδράσεις. Θα πρέπει ο ασθενής να προειδοποιείται και να ελέγχεται για την ικανότητα του να οδηγεί ή να χειρίζεται επικίνδυνα εργαλεία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (>1/10) που αναφέρονται με τη χρήση βενλαφαξίνης είναι ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία και εφίδρωση (συμπεριλαμβάνεται και νυχτερινή εφίδρωση).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον πίνακα ανά σύστημα και συχνότητα.

Η συχνότητα των περιστατικών ταξινομείται ως εξής: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (\geq 1/100 έως <1/10), μη συχνές (\geq 1/1000 έως <1/100), σπάνιες (\geq 1/10000 έως <1/1000), άγνωστες (δεν μπορεί να εκτιμηθεί η συχνότητά τους από τα γνωστά δεδομένα).

Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Άγνωστες
Αίμα/Λέμφος			Εκχυμώσεις, γαστρεντερική αιμορραγία		Αιμορραγία των βλεννογόνων, Παρατεταμένη αιμορραγία, Θρομβοκυτοπενία, Δυσκρασίες αίματος (περιλαμβάνονται

					ακκοκιοκυττάρωση , απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτοπενία)
--	--	--	--	--	---

Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Άγνωστες
Μεταβολισμός και Διατροφή		Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης, Απώλεια βάρους	Αύξηση βάρους		Μη φυσιολογικά επίπεδα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, Υπονατριαιμία, Ηπατίτιδα, Σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), Αύξηση προλακτίνης
Νευρικό σύστημα	Ξηροστομία (10,0%), Κεφαλαλγία (30,3%)*	Παράδοξα όνειρα, Ελάττωση της libido, Ζάλη, Αυξημένος μυϊκός τόνος (υπερτονία), Αϋπνία, Ανησυχία, Παιραισθησία, Νάρκωση, Τρόμος, Σύγχυση, Αποπροσωποποίηση	Απάθεια, Παιραισθήσεις, Μυϊκός κλονισμός, Εχθρικότητα, Έλλειψη συντονισμού κινήσεων και ισορροπίας	Ακαθησία, Ψυχοκινητική ή ανησυχία Σπασμοί, Μανιακή αντίδραση	Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS), Σύνδρομο Σεροτονίνης, Ντελίριο, Εξωπυραμιδικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της δυστονίας και της δυσκινησίας), Όψιμη δυσκινησία, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά**
Οφθαλμοί		Διαταραχές στην προσαρμογή, Μυδρίαση, Διαταραχές όρασης			Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
Ωτα και Λαβύρινθος			Εμβοές		
Καρδιαγγειακό σύστημα		Υπέρταση, Αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάψεις), Αίσθημα παλμών	Ορθοστατική υπόταση, Συγκοπή, Ταχυκαρδία		Υπόταση, επιμήκυνση του QT, Κοιλιακή μαρμαρυγή,

ZACALEN® Καψάκια Παρατεταμένης Αποδέσμευσης, Σκληρά (PR.CAP) 75 & 150 mg/CAP

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

					Κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)
--	--	--	--	--	---

Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Άγνωστες
Αναπνευστικό, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές		Χασμουρητό			Πνευμονική ηωσινοφιλία
Γαστρεντερικό	Ναυτία (20,0%)	Ανορεξία, Δυσκοιλιότητα, Έμετος	Οδοντικός τριγμός, Διάρροια, Αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης		Παγκρεατίτιδα
Δέρμα και υποδόριος ιστός	Εφίδρωση (συμπεριλαμβανομένης της νυχτερινής εφίδρωσης) [12,2%]		Εξάνθημα, Αλωπεκία		Πολύμορφο ερύθημα, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens-Johnson, Κνησμός, Κνίδωση
Μυοσκελετικό και διαταραχές συνδετικών ιστών					Ραβδομυόλυση
Ουρογεννητικό		Διαταραχές στην εκπερμάτωση/οργασμό (άνδρες), Ανοργασμία, Στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα), Διαταραχές ούρησης (πιο συχνά διακοπή ούρησης), Διαταραχές έμμηνου κύκλου, με αυξημένη αιμορραγία, αδικαιολόγητα αυξημένη αιμορραγία (π.χ. εμμηνορραγία,	Διαταραχές οργασμού (γυναίκες), Επίσχεση ούρων		

		μητρορραγία), Πολυουρία			
Γενικά		Ασθένεια (κόπωση), Ρίγη	Φωτοευαισθησία		Αναφυλαξία

* Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες, η επίπτωση της κεφαλαλγίας ήταν 30,3% με βενλαφαζίνη, έναντι 31,3% με το εικονικό φάρμακο.

** Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με βενλαφαζίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (δείτε παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της βενλαφαζίνης (ιδιαίτερα όταν είναι απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, διαταραχές των αισθήσεων (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), ταραχή ή ανησυχία, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία και συμπτώματα γρίπης είναι τα συνηθέστερα συμπτώματα. Γενικώς, τα συμπτώματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας έντασης, και αυτοπεριοριζόμενα ωστόσο μπορεί σε ορισμένους ασθενείς να εξελιχθούν με σημαντική σοβαρότητα και με μεγαλύτερη διάρκεια. Γι' αυτό συνιστάται, όταν η θεραπεία με ZACALEN® δεν απαιτείται περαιτέρω, η διακοπή να γίνεται προοδευτικά, ελαττώνοντας σταδιακά τη δόση (δείτε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Γενικά το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών (κλινικές δοκιμές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο) στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων. Όπως και στους ενήλικες ασθενείς, αναφέρθηκαν μείωση της όρεξης, απώλεια βάρους, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (δείτε παράγραφο 4.4).

Αυτοκτονικός ιδεασμός επίσης παρουσιάστηκε σαν ανεπιθύμητη ενέργεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες. Επίσης υπήρχαν αυξημένες αναφορές για εχθρική συμπεριφορά, μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια, και αυτοτραυματισμούς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ιδιαίτερα στις παιδιατρικές μελέτες ήταν κοιλιακό άλγος, ανησυχία, δυσπεψία, εκχύμωση, επίσταξη και μυαλγία.

4.9 Υπερδοσολογία

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχει αναφερθεί ότι η υπερδοσολογία βενλαφαζίνης παρατηρείται κυρίως σε άτομα που λαμβάνουν επίσης αλκοόλ ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρθηκαν μετά από υπερδοσολογία περιλαμβάνουν: ταχυκαρδία, μεταβολές στη συνείδηση (κυμαινόμενες από υπνηλία μέχρι κόμα), μυδρίαση, σπασμοί, και έμετος. Άλλα συμπτώματα που έχουν επίσης παρατηρηθεί περιλαμβάνουν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT, ημισκελικό αποκλεισμό, επιμήκυνση του QRS), κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγος και θάνατος.

Σε προοπτικές μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί, αναφέρεται ότι η υπερδοσολογία της βενλαφαζίνης σχετίζεται μεγαλύτερο κίνδυνο για θανατηφόρα περιστατικά σε σύγκριση με άλλους αντικαταθλιπτικούς παράγοντες SSRI, αλλά μικρότερος από αυτόν που παρουσιάζεται με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονία σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες SSRI. Δεν έχει διευκρινιστεί αν το εύρημα του αυξημένου κινδύνου για περιστατικά μοιραίας έκβασης μπορεί να αποδοθεί στην τοξική

δράση από την υπερδοσολογία βενλαφαζίνης, όπως θα μπορούσε να βασιστεί σε ορισμένα χαρακτηριστικά που εμφανίζουν ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Η συνταγογράφηση της βενλαφαζίνης θα πρέπει γίνεται για τη μικρότερη δυνατή ποσότητα και με σωστή διαχείριση του ασθενούς για την αποφυγή της λήψης μεγαλύτερων ποσοτήτων φαρμάκου.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας:

Συνίσταται συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση με παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και των ζωτικών σημείων του ασθενούς. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος αναρρόφησης. Όταν η λήψη έχει γίνει πρόσφατα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πύσης στομάχου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί επίσης να περιορίσει την απορρόφηση της δραστικής ουσίας. Δεν είναι πιθανό να υπάρξει όφελος από πρόκληση διούρησης, αιμοκάθαρσης και αφαιμαξομετάγγιση. Δεν υπάρχουν γνωστά αντίδοτα για την βενλαφαζίνη.

Τηλ. Κέντρον Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 77 93 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: άλλα αντικαταθλιπτικά, Κωδικός ATC: NO6AX16.

Ο μηχανισμός της αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαζίνης πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη (ODV), είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαζίνη αναστέλλει επίσης ασθενώς την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης. Η βενλαφαζίνη και η ODV μειώνουν τη β-αδρενεργική διεγερσιμότητα τόσο με την εφάπαξ όσο και μετά από χρόνια χορήγηση. Η βενλαφαζίνη και η ODV φαίνεται να είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών, και στη συγγένεια ως προς τους υποδοχείς.

Η βενλαφαζίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουσκαρινικούς, χολινεργικούς, H₁-ισταμινικούς ή α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου. Η φαρμακολογική δραστηριότητα σ' αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να σχετίζεται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντώνται και σε άλλα αντικαταθλιπτικά, όπως αντιχολινεργικά, ηρεμιστικά και καρδιαγγειακά.

Η βενλαφαζίνη δεν διαθέτει την ανασταλτική ικανότητα της MAO.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βενλαφαζίνη δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους υποδοχείς οπιοειδών ή τους ευαίσθητοποιημένους σε βενζοδιαζεπίνες υποδοχείς.

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης άμεσης αποδέσμευσης στη θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων έχει παρουσιασθεί σε 5 τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, μικρής συνολικής διάρκειας από 4 έως 6 εβδομάδες και σε δοσολογίες που φτάνουν τα 375mg ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων, έχει ελεγχθεί σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, βραχυπρόθεσμες μελέτες, διάρκειας από 8 έως 12 εβδομάδες που περιελάμβαναν δοσολογικό εύρος από 75 έως 225mg ημερησίως.

Σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη, ενήλικοι περιπατητικοί ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν κατά τη διάρκεια της 8 εβδομάδων ανοιχτής μελέτης με βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (75, 150 και 225mg), τυχαιοποιήθηκαν είτε στη συνέχιση της ίδια δόσης βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είτε σε εικονικό φάρμακο για διάρκεια 26 εβδομάδων και παρατηρήθηκε η συχνότητα υποτροπών.

Σε άλλη μακροπρόθεσμη μελέτη, παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στην πρόληψη των παλίνδρομων καταθλιπτικών επεισοδίων, για διάστημα 12 μηνών. Η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε περιπατητικούς ασθενείς με παλίνδρομα καταθλιπτικά επεισόδια, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί σε θεραπεία με βενλαφαξίνη στο τελευταίο καταθλιπτικό επεισόδιο, με δόσεις 100 έως 200 mg ημερησίως σε χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής παρουσιάστηκε σε τρεις κλινικές μελέτες, μία διάρκειας 8 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με σταθερή δόση (75-225mg ημερησίως), μια διάρκειας 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με σταθερή δόση (75-225mg ημερησίως) και μία 6μηνών ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα (37,5, 75 και 150mg ημερησίως). Όλες οι μελέτες αφορούσαν περιπατητικούς ασθενείς.

Παρόλο που τα δεδομένα παρουσιάζουν υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τη δόση των 37,5 mg ημερησίως, η δόση αυτή δεν θεωρείται σταθερά αποτελεσματική όπως οι υψηλότερες δόσεις.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής παρουσιάστηκε σε τέσσερις διπλές, τυφλές, παράλληλες, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, διάρκειας 12 εβδομάδων, με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα και μία διπλή, τυφλή, παράλληλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη διάρκειας 6 μηνών με σταθερό/ευέλικτο δοσολογικό σχήμα σε περιπατητικούς ασθενείς. Οι ασθενείς λάμβαναν δοσολογίες που κυμαίνονταν από 75 έως 225mg ημερησίως. Στη μελέτη των 6 μηνών δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν την υπεροχή αποτελεσματικότητας μεταξύ της ομάδας που λαμβάνει 150 έως 225mg ημερησίως έναντι της ομάδας που λαμβάνει 75mg ημερησίως.

Διαταραχή πανικού

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία της διαταραχής πανικού παρουσιάστηκε σε δύο διπλές, τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων σε περιπατητικούς ασθενείς με διαταραχή πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία. Η δόση έναρξης στις μελέτες διαταραχής πανικού, ήταν 37,5mg ημερησίως για 7 ημέρες. Στη συνέχεια οι ασθενείς λάμβαναν σταθερή δόση 75 ή 150mg ημερησίως στη μία μελέτη και 75 ή 225mg ημερησίως στην άλλη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε επίσης σε μακροχρόνια, διπλή, τυφλή, παράλληλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη όπου εξετάστηκε μακροπρόθεσμα η ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και πρόληψη της υποτροπής σε περιπατητικούς ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο ανοιχτό κομμάτι της μελέτης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια δόση βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης που λάμβαναν στο ανοιχτό κομμάτι της μελέτης (75, 150 ή 225mg).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βενλαφαξίνη μεταβολίζεται εκτενώς αρχικά στον ενεργό μεταβολίτη Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνη (ODV). Ο χρόνος ημίσειας ζωής (MO±SD) της βενλαφαξίνης και της ODV είναι 5±2 ώρες και 11±2 ώρες, αντίστοιχα. Σταθερή συγκέντρωση της βενλαφαξίνης και της ODV επιτυγχάνεται μέσα σε τρεις μέρες όταν η χορήγηση γίνεται από του στόματος σε πολλαπλές δόσεις. Η βενλαφαξίνη και η ODV παρουσιάζουν γραμμική κινητική σε εύρος δόσεων που κυμαίνεται από 75 έως 450mg ημερησίως.

Απορρόφηση

Τουλάχιστον το 92% μιας από του στόματος δόσης βενλαφαξίνης, άμεσης αποδέσμευσης απορροφάται. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι από 40% έως 45%, λόγω του προσυστημικού μεταβολισμού. Μετά τη λήψη βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης, η μέγιστη τιμή πλάσματος για τη βενλαφαξίνη και την ODV σημειώνεται μετά από 2 και 3 ώρες αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση της βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης οι μέγιστες τιμές σημειώνονται σε 5,5 και 9 ώρες αντίστοιχα. Κατά τη χορήγηση ίδιων δόσεων βενλαφαξίνης άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης παρέχουν πιο αργό ρυθμό, αλλά το ίδιο ποσοστό απόρροφησης με αυτό που δείχνουν τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης. Η λήψη τροφής με επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαξίνης και της ODV.

Κατανομή

Η βενλαφαξίνη και η ODV παρουσιάζουν χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος (27% και 30%, αντίστοιχα). Ο όγκος κατανομής για την επίτευξη της σταθερής συγκέντρωσης είναι 4,4±1,6L/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Μεταβολισμός

Η βενλαφαξίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη μετατρέπεται από το CYP2D6, στον κύριο μεταβολίτη της ODV. Η βενλαφαξίνη επίσης μεταβολίζεται από το CYP3A4 σε N-desmethylvenlafaxine, ένα λιγότερο ενεργό μεταβολίτη. *In vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη είναι ασθενείς αναστολέας του CYP2D6, ενώ δεν αναστέλει τα CYP1A2, CYP2C9, ή CYP3A4.

Απέκκριση

Η βενλαφαξίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Περίπου 87% μιας δόσης βενλαφαξίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες ως αμετάβλητη βενλαφαξίνη (5%), μη συζευγμένη ODV (29%), συζευγμένη ODV (26%) ή με τη μορφή άλλου μεταβολίτη μικρής σημασίας (27%). Η κάθαρση του πλάσματος της βενλαφαξίνης και της ODV (MO±SD) είναι 1,3±0,6 και 0,4±0,2L/h/kg, αντίστοιχα.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικία και φύλο

Η ηλικία και το φύλο του ασθενούς δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της ODV.

Ασθενείς με εκτεταμένο/ασθενή μεταβολισμό από το CYP2D6

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ασθενή μεταβολισμό CYP2D6, η συγκέντρωση πλάσματος της βενλαφαζίνης είναι υψηλότερη από αυτή που παρουσιάζουν ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό CYP2D6. Δεν υπάρχει λόγος αναπροσαρμογής της δόσης όμως αφού η συνολική έκθεση (AUC) στην βενλαφαζίνη και την ODV είναι παρόμοια και στις δύο ομάδες ασθενών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με Child-Pugh A (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και Child-Pugh B (μέτρια

ηπατική δυσλειτουργία) οι χρόνοι ημιζωής είναι αυξημένοι για την βενλαφαζίνη και της ODV σε σχέση με τα υγιή άτομα. Η κάθαρση της βενλαφαζίνης και της ODV είναι μειωμένη. Παρουσιάζεται μεγάλη διακύμανση που εξαρτάται από την κατάσταση του κάθε ασθενούς. υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενής με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δείτε την παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση, ο χρόνος ημιζωής της βενλαφαζίνης επιμηκύνεται κατά 180% και η κάθαρση μειώνεται κατά περίπου 57% σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, ενώ για την ODV ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνεται κατά 142% και η κάθαρση κατά περίπου 56%. Η αναπροσαρμογή της δοσολογία κρίνεται απαραίτητη στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και στους αιμοκαθυρόμενους ασθενείς (δείτε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους με βενλαφαζίνη δεν παρουσίασαν ενδείξεις καρκινογένεσης. Επίσης η βενλαφαζίνη δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση τόσο σε *in vitro* όσο και *in vivo* δοκιμασίες.

Μελέτες σε πειραματόζωα, σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα έδειξαν σε αρουραίους μείωση στο βάρος των νεογνών, αύξηση στις γεννήσεις νεκρών εμβρύων και αύξηση στους θανάτους νεογνών στις πρώτες 5 μέρες θηλασμού. Οι αιτιολογία για τους θανάτους αυτούς δεν έχει γίνει γνωστή. Το αποτέλεσμα αυτό παρουσιάστηκε σε δοσολογία 30mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, δηλαδή 4 φορές περισσότερο από την μέγιστη ημερήσια δόση για ανθρώπους των 375mg (αντιστοιχία σε mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους). Στις ίδιες μελέτες η δόση που δεν είχε το παραπάνω αποτέλεσμα ήταν 1,3 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης δόσης. Ο πιθανός κίνδυνος στους ανθρώπους δεν έχει μελετηθεί.

Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε μελέτη που περιλάμβανε αρουραίους, αρσενικά και θηλυκά άτομα τα οποία εκτέθηκαν στην ODV. Η έκθεση αυτή ήταν περίπου 1 με 2 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ημερήσια δόση για ανθρώπους των 375mg ημερησίως. Δεν είναι γνωστή η συσχέτιση αυτού του ευρήματος με τη γονιμότητα σε ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο κάψουλας:

Microcrystalline Cellulose (E460)

Povidone K-90

Talc (E553b)

Silica, Colloidal Anhydrous (E551)

Magnesium Stearate (E572)

Ethyl Cellulose

Coronidone

Τα συστατικά της κάψουλας:

Περίβλημα 75mg (size 1)

Black iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

SB-1003 red ink

Το SB-1003 red ink για το περίβλημα των καψουλών 75mg περιέχει:

Shellac

Propylene glycol

Strong Ammonia Solution

Red iron oxide (E172)

Περίβλημα 150mg (size 0)

Brilliant blue FCF (E133)

Allura red AC (E129)

Sunset yellow FCF (E110)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

SB-0007P white ink

Το SB-0007P white ink για το περίβλημα των καψουλών 150mg περιέχει:

Shellac

Propylene glycol

Sodium hydroxide

Povidone

Titanium dioxide (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister (PVC/ACLAR/Alu).

Για τα 75mg: Κουτί που περιέχει 14, 28, 30, 50 και 100 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Για τα 150mg: Κουτί που περιέχει 10, 14, 28, 30, 50 και 100 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Πιθανόν να μην κυκλοφορήσουν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις κατά την απόρριψη

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.
Ναούσης 31, Βοτανικός
104 47 Αθήνα
τηλ.: 210-34 18 890
fax: 210-34 18 887

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- 75mg: 40171/10/ 21-01-2011
- 150mg: 3676/ 21-01-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

11-01-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21-01-2011