

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Venlafaxine/Mylan 75 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης
Venlafaxine/Mylan 150 mg σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Για την περιεκτικότητα των 75 mg:]

Ένα καψάκιο περιέχει 84,86 mg βενλαφαζίνης υδροχλωρικής, που αντιστοιχούν σε 75 mg βενλαφαζίνης.

[Για την περιεκτικότητα των 150 mg:]

Ένα καψάκιο περιέχει 169,71 mg βενλαφαζίνης υδροχλωρικής, που αντιστοιχούν σε 150 mg βενλαφαζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

[περιεκτικότητα 75 mg:]

Αδιαφανή, ρόζ χρώματος, μεγέθους 0, καψάκια, σκληρά, με την ένδειξη «VEN» στο πόμα του καψακίου και «75» στο σώμα του.

[περιεκτικότητα 150 mg:]

Αδιαφανή, κόκκινου χρώματος, μεγέθους 0, καψάκια, σκληρά, με την ένδειξη «VEN» στο πόμα του καψακίου και «150» στο σώμα του.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Για την πρόληψη της επανεμφάνισης επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης.

Θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής.

Θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής.

Θεραπεία της διαταραχής πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης

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

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα. Μπορεί να είναι κατάλληλη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία για την πρόληψη της επανεμφάνισης των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης (MDE). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της επανεμφάνισης των επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης είναι η ίδια με αυτή που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια του υπάρχοντος επεισοδίου.

Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από υποχώρηση συμπτωμάτων.

Γενικευμένη αγγώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαζίνης σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από αυξήσεις στη δόση μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή μεγαλύτερα.

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Κοινωνική αγγώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση της βενλαφαζίνης σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι υψηλότερες δόσεις θα οδηγήσουν σε επιπρόσθετο όφελος.

Ωστόσο, σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να απαιτούνται αυξήσεις μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή μεγαλύτερα.

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Διαταραχή πανικού

Συνιστάται η δόση των 37,5 mg/ημέρα βενλαφαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης να χορηγηθεί επί 7 ημέρες. Στη συνέχεια, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 75 mg/ημέρα. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να ωφεληθούν από αυξήσεις στη δόση μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δόσης μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή μεγαλύτερα.

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση της βενλαφαζίνης σε παιδιά και εφήβους.

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

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

Χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή, και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50 % . Το ενδεχόμενο όφελος πρέπει να υπολογίζεται έναντι του κινδύνου στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Συμπτώματα απόσυρσης που εμφανίζονται με τη διακοπή της βενλαφαζίνης

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης με τροφή, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρού και δεν πρέπει να διαιρούνται, να θρυμματίζονται, να μασώνται ή να διαλύονται.

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

Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης περιέχουν σφαιρίδια, τα οποία αποδεσμεύουν

αργά τη δραστική ουσία μέσα στο πεπτικό σύστημα. Το αδιάλυτο τμήμα αυτών των σφαιριδίων αποβάλλεται και μπορεί να εμφανισθεί στα κόπρανα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας ή περισσότερων, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

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

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

Στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιοσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά 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, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης χρονικής διάρκειας στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη

σωματική τους ανάπτυξη, τη σεξουαλική ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, το σύνδρομο σεροτονίνης, ή Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NMS), μια κατάσταση πιθανώς απειλητική για τη ζωή, μπορεί να παρατηρηθεί με τη θεραπεία με βενλαφαζίνη, ειδικά κατά την ταυτόχρονη χρήση με άλλους σεροτονεργικούς παράγοντες, (συμπεριλαμβανομένων, των SSRIs, των SNRIs, των αμφεταμινών και των τριπτανών) με παράγοντες, που επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης όπως οι αναστολείς MAO (π.χ. κυανό του μεθυλενίου), ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ανταγωνιστές ντοπαμίνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη νοητική κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κόμα), αστάθεια από το αυτόνομο (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), διαταραχές της νευρομυϊκής λειτουργίας (π.χ. αύξηση αντανακλαστικών, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετο, διάρροια).

Το σύνδρομο σεροτονίνης στην πιο σοβαρή μορφή του μπορεί να μιμείται το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS), το οποίο περιλαμβάνει υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανή ταχεία διακύμανση των ζωτικών σημείων και μεταβολές της διανοητικής κατάστασης.

Αν η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαζίνη και άλλους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τα σεροτονινεργικά και/ή τα ντοπαμινεργικά συστήματα νευροδιαβίβασης απαιτείται κλινικά, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τις αυξήσεις των δόσεων.

Η ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαζίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δε συνιστάται.

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

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

Αρτηριακή πίεση

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

Καρδιακός ρυθμός

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

Καρδιοπάθεια και κίνδυνος αρρυθμίας

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

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιστατικά παράτασης του QTc, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes, TdP), κοιλιακή ταχυκαρδία και καρδιακές αρρυθμίες με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί με τη χρήση της βενλαφαζίνης, ιδιαίτερα σε υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για παράταση του QTc/TdP. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου και οφέλους πριν την συνταγογράφηση της βενλαφαζίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας ή παράτασης του QTc (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σπασμοί

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

Υπονατρίαμια

Με τη βενλαφαζίνη μπορεί να παρατηρηθούν περιστατικά υπονατρίαμιας και/ή Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion, SIADH). Αυτό παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με υποογκαιμία, ή σε αφυδατωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ασθενείς με υποογκαιμία άλλης αιτιολογίας μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτό το γεγονός.

Μη φυσιολογικές αιμορραγικές εκδηλώσεις

Φάρμακα που αναστέλλουν την πρόσληψη σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Τα αιμορραγικά επεισόδια που σχετίζονται με τη χρήση SSRI και SNRI κυμαίνονταν από εκχυμώσεις, αιματώματα, επιστάξεις και πετέχειες έως γαστρεντερικές και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Όπως και με άλλους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα και αναστολείς αιμοπεταλίων.

Χοληστερόλη ορού

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

Συγχορήγηση με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαζίνη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, συμπεριλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαζίνης και φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας δεν συνιστάται. Η βενλαφαζίνη δεν ενδείκνυται για μείωση σωματικού βάρους είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα.

Μανία/ υπομανία

Μανία/ υπομανία μπορεί να εκδηλωθεί σε μικρό ποσοστό ασθενών με διαταραχές διάθεσης οι οποίοι λάμβαναν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης.

Όπως με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής.

Επιθετικότητα

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

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

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs/SNRI.

Διακοπή της θεραπείας

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

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

Ακαθυσία/ ψυχοκινητική ανησυχία

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

Ξηροστομία

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

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με έναν SSRI ή βενλαφαζίνη μπορεί να μεταβάλλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και/ή των από του στόματος αντιδιαβητικών.

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου – Εργαστηριακών Δοκιμασιών

Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές ανοσολογικές εξετάσεις ούρων για την ανίχνευση της φαινοκυκλιδίνης (PCP) και της αμφεταμίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη εξειδίκευσης των δοκιμασιών ανίχνευσης. Ενδέχεται να αναμένονται ψευδώς θετικά αποτελέσματα των εξετάσεων για αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με βενλαφαζίνη. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης, όπως αέρια χρωματογραφία / φασματομετρία μάζας, θα διακρίνουν τη βενλαφαζίνη από την PCP και την αμφεταμίνη.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά κάψουλα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO)

Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς MAO

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

Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO-A (μοκλοβεμίδη)

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός βενλαφαξίνης με έναν αναστρέψιμο και εκλεκτικό αναστολέα MAO όπως είναι η μοκλοβεμίδη λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης. Μετά τη θεραπεία με έναν αναστρέψιμο αναστολέα MAO, μια περίοδος απόσυρσης του φαρμάκου μικρότερη των 14 ημερών μπορεί να μεσολαβήσει πριν την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαξίνη. Συνιστάται η διακοπή της βενλαφαξίνης για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με έναν αναστρέψιμο αναστολέα MAO (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας MAO (λινεζολίδη)

Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας ασθενής αναστρέψιμος μη εκλεκτικός αναστολέας MAO και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη μπορεί να παρατηρηθεί σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων, που μπορεί να επηρεάζουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (που περιλαμβάνουν τις τριπτάνες, τους SSRIs, τους SNRIs, τις αμφεταμίνες, το λίθιο, την σιβουτραμίνη, την τραμαδόλη ή το St. John's Wort (*hypericum perforatum*/ υπερικό/ βαλσαμόχορτο), με φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς MAO π.χ. κυανό του μεθυλενίου), ή με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης).

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

Ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ

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

Αιθανόλη

Η χορήγηση βενλαφαζίνης δεν ενίσχυσε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που προκαλούσε η αιθανόλη. Παρόλα αυτά, όπως με όλες τις ουσίες που επενεργούν στο ΚΝΣ, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ.

Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT

Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc και/ή κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ. TdP) αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QTc. Η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε αυτές τις κατηγορίες περιλαμβάνονται:

- αντιαρρυθμικά τάξης Ia και III (π.χ. κινιδίνη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη)
- μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη)
- μερικές μακρολίδες (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- μερικά αντισταμινικά
- μερικές κινολόνες (π.χ. μοξιφλοξασίνη)

Ο παραπάνω κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός και θα πρέπει να αποφεύγονται και άλλα μεμονωμένα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν σημαντικά το διάστημα QT.

Επίδραση της βενλαφαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το ισοένζυμο Cytochrome P450:

Μελέτες *in vivo* δείχνουν ότι η βενλαφαζίνη είναι σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η βενλαφαζίνη δεν ανέστειλε το CYP3A4 (αλπραζολάμη και καρβαμαζεπίνη), CYP1A2 (καφεΐνη) και το CYP2C9 (τολβουταμίδη) ή το CYP2C19 (διαζεπάμη) *in vivo*.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη βενλαφαζίνη:

Κετοκοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με κετοκοναζόλη σε άτομα με εκτεταμένο (EM) και περιορισμένο (ΠΜ) δια του CYP2D6 μεταβολισμό, κατέδειξε υψηλότερη AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη) βενλαφαζίνης (70 % και 21 % του CYP2D6 σε άτομα με ΠΜ και EM, αντίστοιχα) και Ο- απομέθυλο-βενλαφαζίνης (33 % και 23 % του CYP2D6 σε άτομα με ΠΜ και EM, αντίστοιχα) μετά τη χορήγηση της κετοκοναζόλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελιθρομυκίνη) και της βενλαφαζίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της βενλαφαζίνης και της Ο- απομέθυλο-βενλαφαζίνης. Επομένως, απαιτείται προσοχή αν η θεραπεία του ασθενή περιλαμβάνει τη συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και της βενλαφαζίνης.

Επίδραση της βενλαφαζίνης σε άλλα φάρμακα:

Λίθιο

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

Διαζεπάμη

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

Ιμιπραμίνη

Η βενλαφαζίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ιμιπραμίνης και της 2-OH-ιμιπραμίνης. Υπήρξε μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της AUC της 2-OH-δεσιπραμίνης από 2,5 έως 4,5 φορές όταν η βενλαφαζίνη χορηγήθηκε σε δόσεις από 75 mg έως 150 mg ημερησίως. Η ιμιπραμίνη δεν επηρέασε τη

φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της Ο- απομέθυλο -βενλαφαζίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχρόνηση της βενλαφαζίνης με την μιπραμίνη.

Αλοπεριδόλη

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

Ρισπεριδόνη

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

Μετοπρολόλη

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

Ινδιναβίρη

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

Από στόματος αντισυλληπτικά

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες σε άτομα που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι αυτές οι κησεις ήταν αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης φαρμάκου με βενλαφαζίνη. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη αλληλεπίδρασης με ορμονικά αντισυλληπτικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

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

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

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

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογέννητα εάν η μητέρα λάμβανε έναν SSRI/SNRI στο τέλος της κύησης: ευερεθιστότητα, τρόμος, υποτονία, επίμονο κλάμα, και δυσκολία στο θηλασμό ή στον ύπνο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι είτε λόγω σεροτονεργικών

επιδράσεων είτε λόγω έκθεσης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές οι επιπλοκές παρατηρούνται αμέσως ή μέσα σε 24 ώρες μετά τον τοκετό.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν πως η χρήση των SSRI κατά την κύηση, ιδιαίτερα κατά το τελικό στάδιο της κύησης, είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Αν και δεν έχει διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της PPHN και της αγωγής με SNRI μέσω μελετών, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος με τη βενλαφαζίνη δεν μπορεί να αποκλεισθεί λαμβάνοντας υπόψιν τον εμπλεκόμενο μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Θηλασμός

Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η Ο-απομέθυλο- βενλαφαζίνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για βρέφη που θηλάζαν και εμφάνισαν κλάμα, ευερεθιστότητα και μη φυσιολογικά πρότυπα ύπνου. Έχουν επίσης αναφερθεί συμπτώματα ανάλογα της διακοπής χρήσης βενλαφαζίνης μετά από διακοπή του θηλασμού. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα βρέφη. Συνεπώς, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί/σταματήσει ο θηλασμός, ή αν θα συνεχισθεί/διακοπεί η θεραπεία με τη βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη από το θηλασμό του παιδιού και τα οφέλη από τη θεραπεία με τη βενλαφαζίνη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μία μελέτη κατά την οποία τόσο οι αρσενικοί όσο και οι θηλυκοί αρουραίοι είχαν εκτεθεί σε Ο-δυσμεθυλβενλαφαζίνη παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως πολύ συχνές (>1/10) σε κλινικές μελέτες ήταν ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία και εφίδρωση (περιλαμβανομένων και των νυκτερινών εφιδρώσεων).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, κατηγορία συχνότητας και φθίνουσα σειρά ιατρικής σοβαρότητας εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: 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 ($<1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
------------------------------	-------------	--------	------------	---------	--------------	------------

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ακοκκιοκυττάρωση*, Απλαστική αναιμία*, Πανκυτοπενία*, Ουδετεροπενία*	Θρομβοπενία*	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική αντίδραση*		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης*	Προλακτίνη αίματος αυξημένη*	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη		Υπονατρίαμια*		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Συγχυτική κατάσταση*, Αποπροσωποποίηση*, Ανώμαλα όνειρα, Νευρικότητα, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Διέγερση*, Ανοργασμία	Μανία, Υπομανία, Ψευδαισθήσεις, Αποπραγματοποίηση, Ανώμαλος οργασμός, Τριγμός των οδόντων*, Απάθεια	Παραλήρημα*		Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές ^α , Επιθετικότητα ^β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία* ^γ , Ζάλη, Καταστολή	Ακαθθία*, Τρόμος, Παραίσθησία, Δυσγευσία	Συγκοπή, Μυοκλονία, Μη φυσιολογικός συντονισμός*, Διαταραχή ισορροπίας*, Δυσκινησία*	Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS)*, Σύνδρομο Σεροτονίνης*, Σπασμοί, Δυστονία*	Βραδυκινησία*	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης, Διαταραχή της προσαρμογής, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, Μυδρίαση		Γλαύκωμα κλειστής γωνίας*		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές*				Τίγγος

Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών*		Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου*, Κοιλιακή ταχυκαρδία*, Κοιλιακή μαρμαρυγή, Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα*		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση, Υπόταση*			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια*, Χασμουρητό		Διάμεση πνευμονοπάθεια*, Πνευμονική ηωσινοφιλία*		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, Ξηροστομία, Δυσκοιλιότητα	Διάρροια*, Έμετος,	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*	Παγκρεατίτιδα*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Δοκμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές*	Ηπατίτιδα*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία* (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων)*	Εξάνθημα, Κνησμός*	Κνίδωση*, Αλωπεκία*, Εκχύμωση, Αγγειοοίδημα*, Αντίδραση φωτοευαισθησίας,	Σύνδρομο Steven-Johnson*, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, Πολύμορφο ερύθημα*		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Υπερτονία		Ραβδομύλωση*		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσκολία στην ούρηση, Κατακράτηση ούρων, Αυξημένη συχνότητα ούρησης*	Ακράτεια ούρων*			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία*, Μητρορραγία*, Στυτική δυσλειτουργία, Διαταραχές εκσπερμάτισης				

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εξασθένηση, κόπωση, Ρίγη*			Αιμορραγία βλεννογόνου*	
Παρακλινικές εξετάσεις		Σωματικό βάρος μειωμένο, Σωματικό βάρος αυξημένο, Χοληστερόλη αίματος αυξημένη			Χρόνος ροής παρατεταμένος*	

* Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που αναγνωρίστηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

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

^β Βλ. παράγραφο 4.4.

^γ Σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της κεφαλαλγίας ήταν παρόμοια για τη βενλαφαζίνη και το εικονικό φάρμακο.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές αναφέρθηκε αυτοκτονικός ιδεασμός ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Υπήρξαν επίσης αυξημένες αναφορές εχθρικής συμπεριφοράς και ιδιαίτερα σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αναφορές αυτοτραυματισμού.

Ιδιαίτερα, σε παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες: κοιλιακό άλγος, διέγερση, δυσπεψία, εκχύμωση, επίσταξη, και μυαλγία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία βενλαφαζίνης αναφέρθηκε κυρίως σε συγχορήγηση με αλκοόλ ή/και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ενέργειες όσον αφορά την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αλλαγές στο επίπεδο της συνείδησης (που κυμαίνονται από υπνηλία σε κόμα), μυδρίαση, σπασμούς και

έμετο. Αναφέρθηκαν δε και άλλες ενέργειες, που περιλαμβάνουν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT ημισκελικός αποκλεισμός, επιμήκυνση του διαστήματος QRS [βλ. παράγραφο 5.1]), κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγος, και θάνατος.

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

Αντιμετώπιση

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, αντικαταθλιπτικά, άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06A X16

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαζίνης στους ανθρώπους πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, Ο-απομέθυλο- βενλαφαζίνη (ODV), είναι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαζίνη είναι επίσης ασθενής αναστολέας της επαναπρόσληψης ντοπαμίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μειώνουν τη β-αδρενεργική διεγερσιμότητα μετά την εφάπαξ (απλή δόση) και τη χρόνια χορήγηση, αμφότερα.

Η βενλαφαζίνη και η ODV είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών και στη σύνδεση του υποδοχέα.

Η βενλαφαζίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουσκαρινικούς, χολινεργικούς, H₁-ισταμινεργικούς ή α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου. Η φαρμακολογική δραστηριότητα σε αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να συνδέεται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αντιχολινεργικές, ηρεμιστικές και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίζονται με άλλα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

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

Μελέτες *in vitro* αποκάλυψαν ότι η βενλαφαζίνη δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους ευαίσθητους σε οπιοειδή ή βενζοδιαζεπίνες υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης:

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

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

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

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της βενλαφαζίνης ως θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (ΓΑΔ) τεκμηριώθηκε σε δύο μελέτες 8 εβδομάδων, καθορισμένης δόσης, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (75 έως 225 mg/ημέρα), σε μια μελέτη 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθορισμένης δόσης (75 έως 225 mg/ημέρα), και σε μια μελέτη 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κυμαινόμενης δόσης (37,5, 75 και 150 mg/ημέρα) σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.

Ενώ υπήρχαν στοιχεία για την ανωτερότητα της δόσης των 37,5 mg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου, αυτή η δόση δεν ήταν τόσο σταθερά αποτελεσματική όσο οι υψηλότερες δόσεις.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της βενλαφαζίνης ως θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής τεκμηριώθηκε με τέσσερις διπλά-τυφλές, με παράλληλες ομάδες, πολυκεντρικές μελέτες, κυμαινόμενης δόσης, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων και μία διπλά-τυφλή, με παράλληλες ομάδες, καθορισμένης/κυμαινόμενης δόσης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6-μηνών μελέτη σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις από 75 έως 225 mg/ημέρα. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην ομάδα που λάμβανε 150 έως 225 mg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε 75 mg/ημέρα στη μελέτη διάρκειας 6 μηνών.

Διαταραχή πανικού

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της βενλαφαζίνης ως θεραπεία της διαταραχής πανικού τεκμηριώθηκε με δύο διπλά-τυφλές, 12 εβδομάδων, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με διαταραχή πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία. Η αρχική δόση στις μελέτες διαταραχής πανικού ήταν 37,5 mg/ημέρα για 7 ημέρες. Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν καθορισμένες δόσεις των 75 ή 150 mg/ημέρα στη μία μελέτη και των 75 ή 225 mg/ημέρα στην άλλη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε επίσης με μία μακρόχρονη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με παράλληλες ομάδες μελέτη, για την μακροχρόνια ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και πρόληψη της υποτροπής σε εξωνοσοκομειακούς ενήλικες ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ανοιχτής φάσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια δόση

βενλαφαζίνης σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης που είχαν λάβει στο τέλος της ανοιχτής φάσης (75, 150 ή 225 mg).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μια ειδική διεξοδική μελέτη QTc σε υγιή άτομα, η βενλαφαζίνη δεν προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT σε οποιαδήποτε κλινικά σημαντική έκταση, σε υπερθεραπευτική δόση 450 mg / ημέρα (χορηγούμενη ως 225 mg δύο φορές την ημέρα).

Ωστόσο, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QTc / TdP και κοιλιακή αρρυθμία, κυρίως έπειτα από υπερδοσολογία ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc / TdP (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η βενλαφαζίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Περίπου το 87 % μιας δόσης βενλαφαζίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες είτε ως αμετάβλητη βενλαφαζίνη (5 %), είτε ως μη συζευγμένη ODV (29 %), είτε ως συζευγμένη ODV (26 %), ή με τη μορφή άλλων δευτερευόντων αδρανών μεταβολιτών (27 %). Η μέση τιμή \pm SD της κάθαρσης της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα είναι $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg και $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, αντιστοίχως. Ο χρόνος ημιζωής (μέσος όρος \pm SD) της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα είναι 5 ± 2 ώρες και 11 ± 2 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της βενλαφαζίνης και της ODV επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών από την θεραπεία με πολλαπλές χορηγούμενες δόσεις από το στόμα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η βενλαφαζίνη και η ODV διαθέτουν γραμμική κινητική σε δοσολογικό εύρος 75 mg έως 450 mg/ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Ηλικία και φύλο

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

Άτομα με έντονη /μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Υπρομελλόζη

Ammonio methacrylate copolymer (Τύπου Β),

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη

Basic butylated methacrylate copolymer

[Μόνο για την περιεκτικότητα των 75 mg]

Κέλυφος καψακίου

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Ζελατίνη

[Μόνο για την περιεκτικότητα των 150 mg]

Κέλυφος καψακίου

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ερυθροσίνη (E127)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Ζελατίνη

Μελάνη εντύπωσης

κόμμεα λάκκας

Σιδήρου οξείδιο μέλαν

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/PE/PVDC/ φύλλο Αλουμινίου των 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 30x1, 50, 56, 70, 90, 100, 500, 1000 καψακίων, πολυσυσκευασίες των 90 που περιλαμβάνει 3 κουτιά, που το καθένα περιέχει 30 ή των 100 που περιλαμβάνει 2 κουτιά, που το καθένα περιέχει 50 κάψουλες και φιάλες από HDPE των 100 ml, 400 ml, 600 ml, οι οποίες περιέχουν 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100 και 250 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Mylan S.A.S., 117 allée des parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 17456 Αλιμος, Ελλάδα, Τηλ. 210 9936410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

75 mg: 18653 / 15 / 02-06-2016

150 mg: 8120 / 15 / 02-06-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουλίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Δεκεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM-YYYY