

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Velpine® XR 37,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Velpine® XR 75 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Velpine® XR 150 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Για την περιεκτικότητα των 37,5 mg:

Κάθε καψάκιο περιέχει υδροχλωρική βενλαφαζίνη, ισοδύναμη με 37,5 mg βενλαφαζίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

σακχαρόζη max. 46,35 mg

ponceau 4R red (E124) 0,0267 mg

Για την περιεκτικότητα των 75 mg

Κάθε καψάκιο περιέχει υδροχλωρική βενλαφαζίνη, ισοδύναμη με 75 mg βενλαφαζίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

σακχαρόζη max. 92,69 mg

sunset yellow FCF (E110) 0,0006 mg

Για την περιεκτικότητα των 150 mg:

Κάθε καψάκιο περιέχει υδροχλωρική βενλαφαζίνη, ισοδύναμη με 150 mg βενλαφαζίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

σακχαρόζη max. 185,38 mg

sunset yellow FCF (E110) 0,0183 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Velpine® XR 37,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά.

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία μέσα σε ένα καψάκιο με πορτοκαλί το πάνω μισό μέρος και διαφανές το κάτω μισό μέρος του.

Velpine® XR 75 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά.

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία μέσα σε ένα καψάκιο με κίτρινο το πάνω μισό μέρος και διαφανές το κάτω μισό μέρος του.

Velpine® XR 150 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά.

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία μέσα σε ένα καψάκιο με χρώμα κίτρινο ώχρα το πάνω μισό μέρος και διαφανές το κάτω μισό μέρος του.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.
- Για την πρόληψη της επανεμφάνισης μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων .
- Θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής.
- Θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής.
- Θεραπεία των διαταραχών πανικού, με ή χωρίς αγοραφοβία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαξίνης 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 δοσολογίας μπορεί να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο. Εάν απαιτείται κλινικά λόγω της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, αυξήσεις της

δόσης μπορούν να γίνουν σε πιο συχνά διαστήματα, που δεν είναι όμως 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 επαρκές χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα. Μπορεί να είναι επίσης κατάλληλη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία για την πρόληψη της επανεμφάνισης των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων (MDE). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της επανεμφάνισης των MDE είναι η ίδια με αυτή που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του υπάρχοντος επεισοδίου.

Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον έξι μήνες μετά από την ύφεση.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βενλαφαξίνης 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 δοσολογίας μπορούν να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

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 επαρκές χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετούς μήνες ή περισσότερο. Η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά και εξατομικευμένα.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση της βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 75 mg, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερες δόσεις παρέχουν οποιοδήποτε επιπλέον όφελος.

Ωστόσο, σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 75 mg/ημέρα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξήσεων μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg/ημέρα. Οι αυξήσεις της δοσολογίας μπορούν να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

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 να χρησιμοποιείται μία δόση 37,5 mg/ημέρα βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης επί 7 ημέρες. Μετά, η δοσολογία θα πρέπει να αυξηθεί στα 75 mg/ημέρα. Οι ασθενείς, οι οποίοι 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 δοσολογίας μπορούν να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων ή περισσότερο.

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.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Δεν θεωρείται απαραίτητη καμία ειδική προσαρμογή στη δόση της βενλαφαξίνης με βάση την ηλικία των ασθενών μόνο. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση των ηλικιωμένων (π.χ., εξαιτίας της πιθανότητας νεφρικής δυσλειτουργίας, της δυνατότητας μεταβολών της ευαισθησίας και συγγένειας του νευροδιαβιβαστή που επέρχεται με την ηλικία). Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση, και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν απαιτείται αύξηση της δόσης.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Δεν συνιστάται η χρήση της βενλαφαξίνης σε παιδιά και εφήβους.

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

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

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, γενικώς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης κατά 50%. Ωστόσο, λόγω της διακύμανσης της κάθαρσης μεταξύ των ατόμων, μπορεί να είναι επιθυμητή η εξατομίκευση της δοσολογίας.

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

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Αν και δεν χρειάζεται αλλαγή της δοσολογίας σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 30-70 ml/min, συνιστάται προσοχή. Σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική 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 βενλαφαξίνης

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαξίνη, 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 εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της προηγουμένως συνταγογραφούμενης δόσης. Στη συνέχεια, ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει τη μείωση της δόσης, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης βενλαφαζίνης με τροφή, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με υγρό και 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 δοσολογία. 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 στην προσαρμογή 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

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

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση

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

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

Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και 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 επίβλεψη των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δόση. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιεσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Το Velpine® XR δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός)

παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης χρονικής διάρκειας δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωστική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη, μπορεί να παρουσιαστεί ανάπτυξη ενός δυνητικά απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου σεροτονίνης ή αντιδράσεις προσομοιάζουσες με εκείνες του Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου (NMS), ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων σεροτονινεργικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, SNRIs, της βουπρενορφίνης και των τριπτανών), με παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης, όπως αναστολείς MAO (π.χ. μπλε του μεθυλενίου), ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ανταγωνιστές της ντοπαμίνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη νοητική κατάσταση (π.χ., διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αστάθεια από το αυτόνομο (π.χ., ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές εκτροπές (π.χ. αύξηση αντανεκλαστικών, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ., ναυτία, έμετος, διάρροια). Το σύνδρομο σεροτονίνης στην πιο σοβαρή του μορφή μπορεί να μοιάζει με το NMS, το οποίο περιλαμβάνει υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια από το αυτόνομο με πιθανή ταχεία διακύμανση των ζωτικών σημείων και μεταβολές της νοητικής κατάστασης.

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

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

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

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

Αρτηριακή πίεση

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

Καρδιακή συχνότητα

Μπορεί να συμβούν αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς των οποίων τα υποκείμενα νοσήματα μπορεί να επιδεινωθούν από αυξήσεις 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.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες με τη χρήση βενλαφαζίνης, ιδιαίτερα σε υπερδοσολογία. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνων και οφελών πριν την συνταγογράφηση της βενλαφαζίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας.

Σπασμοί

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

Υπονατριαιμία

Με τη βενλαφαξίνη μπορεί να παρουσιαστούν περιπτώσεις υπονατριαιμίας και/ή Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion SIADH). Αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με υποογκαιμία ή αφυδατωμένους ασθενείς. Ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, και ασθενείς με υποογκαιμία άλλης αιτιολογίας μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτό το γεγονός.

Μη φυσιολογική αιμορραγία

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την πρόσληψη σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ο κίνδυνος αιμορραγίας του δέρματος και των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας, μπορεί να είναι αυξημένος στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη. Όπως και με άλλους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, η βενλαφαξίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά και αναστολείς αιμοπεταλίων.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs) (SSRIs/SNRIs) ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.6, 4.8).

Χοληστερόλη στον ορό

Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, καταγράφηκαν κλινικώς σχετικές αυξήσεις στην χοληστερόλη του ορού σε 5,3% των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με βενλαφαξίνη και σε 0,0% των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό.

Συγχορήγηση με παράγοντες απώλειας βάρους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαξίνη σε συνδυασμό με παράγοντες απώλειας βάρους, συμπεριλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαξίνης και παραγόντων απώλειας βάρους δεν συνιστάται. Η βενλαφαξίνη δεν ενδείκνυται για απώλεια σωματικού βάρους μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα.

Μανία/υπομανία

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

Επιθετικότητα

Επιθετικότητα μπορεί να εκδηλωθεί σε μικρό αριθμό ασθενών που έχουν λάβει αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαξίνης. Αυτό έχει αναφερθεί κατά την έναρξη, στις αλλαγές της δόσης και κατά τη διακοπή της θεραπείας.

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

Διακοπή της θεραπείας

Όταν η θεραπεία διακόπτεται, είναι συχνά τα συμπτώματα απόσυρσης, ειδικά εάν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές, τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν με την διακοπή της θεραπείας (σταδιακή μείωση και μετά την σταδιακή μείωση), εμφανίστηκαν περίπου στο 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαξίνη και στο 17% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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 συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις είναι ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων 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 μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως, συνιστάται η βενλαφαξίνη να μειώνεται βαθμιαία όταν διακόπτεται η θεραπεία για μια περίοδο αρκετών εβδομάδων ή μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2).

Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση βενλαφαξίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, χαρακτηριζόμενη από υποκειμενικά δυσάρεστη ή δυσχερή ανησυχία και την ανάγκη για συχνή κίνηση, συνοδευόμενη από ανικανότητα του ασθενή να καθίσει ή να σταθεί ακίνητος. Αυτό πιθανόν να συμβεί μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs/SNRIs.

Ξηροστομία

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

Διαβήτης

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

[Για την περιεκτικότητα των 37,5 mg]:

Το έκδοχο ponceau 4R red (E124) που περιέχεται στο κέλυφος του καψακίου μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επειδή τα καψάκια περιέχουν σακχαρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα, όπως δυσανεξία στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

[Για την περιεκτικότητα των 75 mg]:

Το έκδοχο sunset yellow FCF (E110) που περιέχεται στο κέλυφος του καψακίου μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επειδή τα καψάκια περιέχουν σακχαρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα, όπως δυσανεξία στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

[Για την περιεκτικότητα των 150 mg]:

Το έκδοχο sunset yellow FCF (E110) που περιέχεται στο κέλυφος του καψακίου μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επειδή τα καψάκια περιέχουν σακχαρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα, όπως δυσανεξία στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, 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 της MAO

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

Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας της MAO-A (μοκλοβεμίδη)

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

Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της MAO (λινεζολίδη)

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

Σε ασθενείς, οι οποίοι πρόσφατα διέκοψαν τη χρήση ενός αναστολέα της MAO και ξεκίνησαν τη χρήση βενλαφαζίνης, ή που πρόσφατα διέκοψαν τη θεραπεία με βενλαφαζίνη πριν την έναρξη της λήψης ενός αναστολέα της MAO, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές περιλάμβαναν τρόμο, μυόκλωνο, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, έξαψη, ζάλη, και υπερθερμία με χαρακτηριστικά που μοιάζουν με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, επιληπτικές κρίσεις, και θάνατο.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, κατά τη θεραπεία με βενλαφαζίνη, μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο σεροτονίνης, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν το σύστημα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης (συμπεριλαμβανομένων των τριπτανών, των SSRIs, των SNRIs, του λιθίου, της σιμπουτραμίνης, της βουπρενορφίνης, της τραμαδόλης, ή του Βοτάνου του Αγ. Ιωάννη (St. John's Wort [*Hypericum perforatum*])), με φαρμακευτικούς παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (όπως οι αναστολείς MAO π.χ. το μπλε του μεθυλενίου), ή με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως τα συμπληρώματα τρυπτοφάνης).

Εάν απαιτείται κλινικά η ταυτόχρονη θεραπεία με βενλαφαζίνη 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 τις αυξήσεις της δόσης. Η ταυτόχρονη χρήση της βενλαφαζίνης με πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης (όπως συμπληρώματα τρυπτοφάνης) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ

Ο κίνδυνος της χρήσης της βενλαφαζίνης σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ δεν έχει εκτιμηθεί συστηματικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η βενλαφαζίνη λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ.

Αιθανόλη

Έχει δειχθεί ότι η βενλαφαζίνη δεν αυξάνει τη διαταραχή των νοητικών και κινητικών δεξιοτήτων που προκαλείται από την αιθανόλη. Παρόλα αυτά, όπως με όλες τις ουσίες που επενεργούν στο ΚΝΣ, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ.

Επίδραση της βενλαφαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Φάρμακα που Μεταβολίζονται από Ισοένζυμα του Κυτοχρώματος P450

Μελέτες *in vivo* υποδεικνύουν ότι η βενλαφαζίνη είναι ένας 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 φαρμακευτικών προϊόντων στη βενλαφαζίνη

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με κετοконаζόλη σε άτομα με εκτεταμένο (EM) και περιορισμένο (PM) δια του CYP2D6 μεταβολισμό, είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη) βενλαφαζίνης (70% και 21% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) και Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης (33% και 23% του CYP2D6 σε άτομα με PM και EM, αντίστοιχα) μετά τη χορήγηση της κετοконаζόλης. Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του CYP3A4 (π.χ., αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κετοконаζόλη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελιθορομυκίνη) και της βενλαφαζίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνης. Επομένως,

συνιστάται προσοχή αν η θεραπεία του ασθενή περιλαμβάνει έναν αναστολέα του CYP3A4 και βενλαφαξίνη ταυτόχρονα.

Επίδραση της βενλαφαξίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Λίθιο

Κατά την ταυτόχρονη χρήση της βενλαφαξίνης με λίθιο μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. Σύνδρομο σεροτονίνης).

Διαζεπάμη

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

Ιμιπραμίνη

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

Αλοπεριδόλη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με την αλοπεριδόλη έδειξε μείωση κατά 42% στην ολική κάθαρση της από στόματος χορήγησης, αύξηση κατά 70% στην AUC, αύξηση κατά 88% στη C_{max} , αλλά καμία μεταβολή στον χρόνο ημιζωής της αλοπεριδόλης. Αυτά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία αλοπεριδόλης και βενλαφαξίνης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Ρισπεριδόνη

Η βενλαφαξίνη αύξησε την AUC της ρισπεριδόνης κατά 50%, αλλά δεν μετέβαλε σημαντικά το φαρμακοκινητικό προφίλ του ολικού ενεργού τμήματος (ρಿಸπεριδόνη και 9-υδροξυρಿಸπεριδόνη). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Μετοπρολόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση της βενλαφαξίνης και της μετοπρολόλης σε υγιείς εθελοντές σε μια φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης και για τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, είχε σαν αποτέλεσμα 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 συνάφεια του ευρήματος αυτού σε υπερτασικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή. Η μετοπρολόλη δεν άλλαξε το φαρμακοκινητικό προφίλ της βενλαφαξίνης ή του ενεργού της μεταβολίτη, Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνη. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της βενλαφαξίνης με τη μετοπρολόλη.

Ινδιναβίρη

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

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες κυήσεις σε άτομα που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με την βενλαφαξίνη. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι αυτές οι κυήσεις ήταν αποτέλεσμα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την βενλαφαξίνη. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη αλληλεπίδρασης με ορμονικά αντισυλληπτικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Η βενλαφαξίνη 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 εμφανιστούν 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. Τέτοιες επιπλοκές μπορούν να προκύψουν αμέσως μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν υποδείξει ότι η χρήση των SSRIs στην κύηση, ιδιαίτερα κατά το τέλος της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Παρόλο που καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει τη συσχέτιση της PPHN με τη θεραπεία με SNRI, αυτός ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί με τη βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον σχετικό μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης).

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε νεογνίδια 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 σεροτονινεργικών επιδράσεων είτε συμπτώματα έκθεσης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές οι επιπλοκές παρατηρούνται αμέσως ή μέσα σε 24 ώρες μετά τον τοκετό.

Τα δεδομένα παρατήρησης καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από το διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό ύστερα από έκθεση σε SSRI/SNRI εντός του μήνα πριν από τη γέννηση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8).

Θηλασμός

Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η Ο-δεσμεθυλβενλαφαζίνη, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για βρέφη που θηλάζαν, τα οποία εμφάνισαν κλάμα, ευερεθιστότητα, και μη φυσιολογικά πρότυπα ύπνου. Έχουν επίσης αναφερθεί συμπτώματα ανάλογα της διακοπής χρήσης της βενλαφαζίνης μετά από διακοπή του θηλασμού. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν. Επομένως, πρέπει να αποφασίζεται αν θα συνεχισθεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα

συνεχισθεί/διακοπεί η θεραπεία με το Velpine XR, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με το Velpine XR για τη γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οποιοδήποτε ψυχοδραστικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να βλάψει την κρίση, τη σκέψη, και τις κινητικές δεξιότητες. Συνεπώς, κάθε ασθενής που λαμβάνει βενλαφαξίνη πρέπει να είναι προσεκτικός όσον αφορά την ικανότητά του για οδήγηση ή χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

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 $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σύστημα Οργανισμού	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία, Διαταραχές αίματος (συμπεριλαμβανομένων ακοκκιοκυτταραιμίας, απλαστικής αναιμίας, ουδετεροπενίας, πανκυτταροπενίας)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Σύνδρομο Απρόσφορης Εκκρίσεως Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη			Υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση, Αποπροσωποποίηση,	Ψευδαισθήσεις, Αποπραγματοποίηση,	Μανία	Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές*,

		Ανοργασμία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νευρική Αϋπνία, Μη φυσιολογικά όνειρα	Διέγερση, Μη φυσιολογικός οργασμός (γυναίκες), Απάθεια, Υπομανία, Τριγμός των οδόντων		Παραλήρημα, Επιθετικότητα**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλα- λγία ***	Υπνηλία, Τρόμος, Παραισθησία, Υπέρταση	Ακαθυσία/Ψυχ οκινητική ανησυχία, Συγκοπή, Μυόκλωνος, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Διαταραχή ισορροπίας, Δυσγευσία	Σπασμός	Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS), Σεροτονινεργικό σύνδρομο, Εξωπυραμιδικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της δυστονίας και της δυσκινησίας), Όψιμη δυσκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης θαμπής όρασης, Μυδρίαση, Διαταραχή της προσαρμογής			Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές			Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία		Κοιλιακή μαρμαρυγή, Κοιλιακή ταχυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)

Σύστημα Οργανισμού	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, Αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάψεις)	Ορθοστατική υπόταση		Υπόταση, Αιμορραγία (αιμορραγία του βλεννογόνου)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Χασμουρητό			Πνευμονική ηωσινοφιλία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, Ξηροστομία	Έμετος, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα	Γαστρεντερική αιμορραγία		Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Ηπατίτιδα, Μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Υπεριδρωσία (συμπεριλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων)		Αγγειοοίδημα, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Εκχύμωση, Εξάνθημα, Αλωπεκία		Σύνδρομο Stevens-Johnson, Πολύμορφο ερύθημα, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Κνησμός, Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού					Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία (κυρίως δισταγμός), Αυξημένη συχνότητα ούρησης	Κατακράτηση ούρων	Ακράτεια ούρων	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Διαταραχές εμμήνου ρύσης που σχετίζονται με αυξημένη αιμορραγία ή ακανόνιστη αιμορραγία (π.χ., μηνορραγία, μητρορραγία), Διαταραχές εκσπερμάτισης, Στυτική δυσλειτουργία			Αιμορραγία μετά τον τοκετό****
Γενικές διαταραχές και		Εξασθένιση, Κόπωση, Ρίγη			

καταστάσεις της οδού χορήγησης					
Παρακλινικές εξετάσεις		Χοληστερόλη αίματος αυξημένη	Σωματικό βάρος αυξημένο, Σωματικό βάρος μειωμένο,		Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Παρατεταμένος χρόνος ροής, Προλακτίνη αίματος αυξημένη

* Περιπτώσεις 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).

** Βλέπε παράγραφο 4.4.

*** Σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της κεφαλαλγίας με βενλαφαζίνη και με εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια.

**** Αυτό το συμβάν έχει αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs/SNRIs (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6).

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

Παιδιατρικοί ασθενείς

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

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

Ιδιαίτερως, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς: 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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία με βενλαφαξίνη αναφέρθηκε κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλ ή/και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα συχνότερα αναφερόμενα συμβάντα όσον αφορά την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αλλαγές στο επίπεδο της συνείδησης (που κυμαίνονται από υπνηλία έως κώμα), μυδρίαση, σπασμούς, και έμετο. Άλλα αναφερόμενα συμβάντα περιλαμβάνουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές (π.χ. παράταση του διαστήματος QT, ημισκελικός αποκλεισμός, παράταση του QRS), κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγο, και θάνατο.

Δημοσιευμένες αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι η υπερδοσολογία της βενλαφαξίνης μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων εκβάσεων σε σύγκριση με εκείνον που παρατηρείται με τα SSRI αντικαταθλιπτικά προϊόντα, αλλά μικρότερο από εκείνον των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βενλαφαξίνη 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 βενλαφαξίνης όταν λαμβάνεται σε υπερδοσολογία, σε αντίθεση με ορισμένα

χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη, δεν είναι γνωστός. Η συνταγογράφηση της βενλαφαξίνης θα πρέπει γίνεται για τη μικρότερη ποσότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που αντιστοιχεί στην καλή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Συνιστώμενη θεραπεία

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα· πρέπει να παρακολουθούνται ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρόφησης. Μπορεί να ενδείκνυται η πλύση στομάχου εάν 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 αφαιμαξομετάγγιση. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα για τη βενλαφαξίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, άλλα αντικαταθλιπτικά
Κωδικός ATC: N06A X16

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαξίνης στους ανθρώπους πιστεύεται ότι σχετίζεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνη (ODV), είναι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαξίνη αναστέλλει επίσης ασθενώς την πρόσληψη ντοπαμίνης. Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μειώνουν την β-αδρενεργική ανταπόκριση τόσο μετά την οξεία (εφάπαξ δόση) όσο και τη χρόνια χορήγηση. Η βενλαφαξίνη και η ODV μοιάζουν πολύ ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών και στη σύνδεση του υποδοχέα.

Η βενλαφαξίνη *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 παρατηρούνται με άλλα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η βενλαφαξίνη δεν αναστέλλει τη δράση της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟ).

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

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια τεκμηριώθηκε με πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας δοκιμές, που κυμαίνονταν από 4 έως 6 εβδομάδες, για δόσεις έως 375 mg/ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια αποδείχθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μικρής διάρκειας μελέτες 8 και 12 εβδομάδων, που περιλάμβαναν εύρος δόσης από 75 έως 225 mg/ημέρα.

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

Σε μια δεύτερη μελέτη μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στην πρόληψη της επανεμφάνισης καταθλιπτικών επεισοδίων για διάστημα 12 μηνών αποδείχθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με υποτροπιάζοντα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία της βενλαφαξίνης, (100 έως 200 mg/ημέρα, σε σχήμα b.i.d.) κατά το τελευταίο επεισόδιο κατάθλιψης.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (ΓΑΔ) τεκμηριώθηκε με δύο 8 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτες (75 έως 225 mg/ημέρα), με μια 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτη (75 έως 225 mg/ημέρα), και με μια 6

μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με ευέλικτη δόση μελέτη (37,5, 75 και 150 mg/ημέρα) σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.

Ενώ υπήρχαν επίσης 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 βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για την κοινωνική αγχώδη διαταραχή τεκμηριώθηκε με τέσσερις διπλά-τυφλές, με παράλληλες ομάδες, 12 εβδομάδων, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, με ευέλικτη δόση μελέτες και μια διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, 6 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με σταθερή/ευέλικτη δόση μελέτη σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν 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.

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 βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως θεραπεία για τη διαταραχή 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 σταθερές δόσεις 75 ή 150 mg/ημέρα στην μια μελέτη και 75 ή 225 mg/ημέρα στην άλλη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε επίσης με μία μακροχρόνια, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με παράλληλες ομάδες μελέτη για την μακροχρόνια ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια δόση βενλαφαξίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης που είχαν λάβει στο τέλος της φάσης ανοικτής επισήμανσης (75, 150 ή 225 mg).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η βενλαφαξίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η βενλαφαξίνη βιομετασχηματίζεται στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη, ODV, από το CYP2D6. *In vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η βενλαφαξίνη μεταβολίζεται σε έναν

δευτερεύοντα, λιγότερο ενεργό μεταβολίτη, την N-δεσμεθυλβενλαφαζίνη, από το CYP3A4. *In vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η 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 ανακτάται στα ούρα σε 48 ώρες είτε ως αμετάβλητη βενλαφαζίνη (5%), μη συζευγμένη ODV (29%), συζευγμένη ODV (26%), ή με τη μορφή άλλων αδρανών μεταβολιτών ήσσονος σημασίας (27%). Η μέση $\pm$ SD κάθαρση της βενλαφαζίνης και της ODV στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg και $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, αντιστοίχως.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Η ηλικία και το φύλο των ατόμων δεν επηρεάζουν σημαντικά την φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της ODV.

Άτομα με εκτεταμένη/μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση, ο χρόνος ημιζωής αποβολής της βενλαφαζίνης παρατάθηκε κατά περίπου 180% και η κάθαρση μειώθηκε κατά περίπου 57% σε σύγκριση με υγιή άτομα, ενώ για την ODV ο χρόνος ημιζωής αποβολής παρατάθηκε 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 βενλαφαζίνη σε αρουραίους και ποντίκια δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η βενλαφαζίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε ένα ευρύ φάσμα *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών.

Μελέτες σε ζώα σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή διαπίστωσαν μείωση του βάρους των νεογνών των αρουραίων, αύξηση του αριθμού των θνησιγενών νεογνών, και αύξηση στους θανάτους των νεογνών τις 5 πρώτες ημέρες της γαλουχίας. Το αίτιο των θανάτων δεν είναι γνωστό. Οι επιδράσεις αυτές παρουσιάστηκαν στα 30 mg/kg/ημέρα, 4 φορές την ανθρώπινη ημερήσια δόση των 375 mg βενλαφαζίνης (βασισμένη σε mg/kg). Η μη αποτελεσματική δόση για αυτά τα ευρήματα ήταν 1,3 φορές την ανθρώπινη δόση. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Για την περιεκτικότητα των 37,5 mg]:

Περιεχόμενα καψακίου:

Σφαιρίδια ζάχαρης (περιέχουν σακχαρόζη)

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Σεβακικός διβουτυλεστέρας

Ελαϊκό οξύ

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη

νάτριο λαουρυλοθειικό

χρωστικές:

ponceau 4R red (E124)

κινολίνης κίτρινο (E104)

διοξείδιο του τιτανίου (E171)

[Για την περιεκτικότητα των 75 mg]:

Περιεχόμενα καψακίου

Σφαιρίδια ζάχαρης (περιέχουν σακχαρόζη)

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Σεβακικός διβουτυλεστέρας

Ελαϊκό οξύ

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη

νάτριο λαουρυλοθειικό

χρωστικές:

sunset yellow FCF (E110)

κινολίνης κίτρινο (E104)

διοξείδιο του τιτανίου (E171)

[Για την περιεκτικότητα των 150 mg]:

Περιεχόμενα καψακίου:

Σφαιρίδια ζάχαρης (περιέχουν σακχαρόζη)

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Σεβακικός διβουτυλεστέρας

Ελαϊκό οξύ

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη

νάτριο λαουρυλοθειικό

χρωστικές:

sunset yellow FCF (E110)

κινολίνης κίτρινο (E104)

patent blue (E131)

διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Φιάλη από HDPE με βιδωτό πάμα από HDPE που περιέχει 50 και 100 καψάκια και έναν φακελίσκο με γέλη πυριτίου (silica gel) (αφυγραντικό).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 210-6413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Velpine[®] XR 37,5 mg/cap: 25055/31-12-2018

Velpine[®] XR 75 mg/cap: 132649/31-12-2018

Velpine[®] XR 150 mg/cap: 132650/31-12-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Velpine[®] XR 37,5 mg/cap: 30-4-2008 / 20-12-2012

Velpine[®] XR 75 mg/cap: 30-4-2008 / 20-12-2012

Velpine[®] XR 150 mg/cap: 30-4-2008 / 20-12-2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούλιος 2021