

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

Ven-fax 75 mg σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ven-fax 150 mg σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (στα σκευάσματα ισχύος 75 mg). Κάθε κάψουλα περιέχει βενλαφαξίνη υδροχλωρική που ισοδυναμεί με 75 mg βενλαφαξίνης. Έκδοχα: Σακχαρόζη: Μέγιστη περιεκτικότητα 92,69 mg Κίτρινο (Sunset yellow FCF) (E 110) 0,0006 mg.

(στα σκευάσματα ισχύος 150 mg) Κάθε κάψουλα περιέχει βενλαφαξίνη υδροχλωρική που ισοδυναμεί με 150 mg βενλαφαξίνης. Έκδοχα: Σακχαρόζη: Μέγιστη περιεκτικότητα 185,38 mg Κίτρινο (Sunset yellow FCF) (E 110) 0,0008 mg.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε την Παράγραφο 6.1

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ven-fax 75 mg σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης Λευκά έως υπόλευκα κοκκία εντός κάψουλας με άνω ήμισυ κελύφους χρώματος κίτρινου και διαφανές κάτω ήμισυ κελύφους.

Ven-fax 150 mg σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης Λευκά έως υπόλευκα κοκκία εντός κάψουλας με άνω ήμισυ κελύφους χρώματος ώχρας και διαφανές κάτω ήμισυ κελύφους.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Θεραπευτικές ενδείξεις :Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης, Βραχυχρόνια αγωγή γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, Βραχυχρόνια αγωγή κοινωνικής αγχώδους διαταραχής / κοινωνικής φοβίας, Αγωγή διαταραχών πανικού με ή χωρίς συνδυασμό με αγοραφοβία..

Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

Χορήγηση: Συνιστάται η λήψη της κάψουλας κατά τη διάρκεια φαγητού. Κάθε κάψουλα θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη με νερό. Η κάψουλα δεν πρέπει να χωρίζεται, να συνθλίβεται, να μασιέται ή να διαλύεται μέσα σε νερό. Το Ven-fax λαμβάνεται μια φορά κάθε ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα, είτε το πρωί είτε το βράδυ. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με φαρμακευτικά σκευάσματα βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να μεταβούν σε χρήση του Ven-fax στο πλησιέστερο ισοδύναμο δόσης (mg/ημέρα). Ωστόσο μπορεί να απαιτηθούν ρυθμίσεις της ατομικής δόσης.

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης: Η αποτελεσματική δόση για την αγωγή της κατάθλιψης κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 75 mg και 225 mg. Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά με δόσεις 75 mg άπαξ ημερησίως. Η επίδραση θα αρχίσει να γίνεται αισθητή μετά από θεραπεία 2 έως 4 εβδομάδων με τυπικές και επαρκείς δόσεις. Εάν η κλινική ανταπόκριση κρίνεται μη ικανοποιητική, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 150 mg, και κατόπιν και σε 225 mg. Οι μη ανταποκρινόμενοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από μεγαλύτερες δόσεις μέχρι και 375 mg . Ωστόσο η εμπειρία με υψηλές δόσεις είναι ακόμη περιορισμένη. Σε κάθε περίπτωση οι υψηλές δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται κάτω από ενδελεχή ιατρική επίβλεψη. Οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται ανά χρονικά διαστήματα περίπου των 2 εβδομάδων ή και περισσότερο, με ελάχιστο χρονικό διάστημα των 4 ημερών μετά από κάθε ποσότητα αύξησης. Σε περίπτωση που δεν καθίσταται εμφανής οποιαδήποτε ανταπόκριση μετά από 2 έως 4 εβδομάδες, μπορούμε να συνάγουμε ασφαλώς ότι δεν θα υπάρξει όφελος από τη συνεχιζόμενη αγωγή. Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα οξεία επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτούν συνεχιζόμενη φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 4 έως 6 μήνες. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν πιο μακροχρόνιες πορείες αγωγής (δείτε την Παράγραφο 5.1). Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει σε τακτά διαστήματα να επανεξετάζουν τη συνεχιζόμενη ανάγκη για αγωγή με βενλαφαξίνη.

Βραχυχρόνια αγωγή γενικευμένης αγχώδους διαταραχής: Η συνιστώμενη δόση για την αγωγή γενικευμένης αγχώδους διαταραχής είναι 75 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς που αδυνατούν να ανταποκριθούν επαρκώς σε δόση των 75 mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά ποσότητες των 75 mg κατά ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 ημερών μεταξύ κάθε αύξησης της δόσης μέχρι να φτάσει στο επίπεδο της μέγιστης δόσης των 225 mg. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής σε περιπτώσεις γενικευμένης αγχώδους διαταραχής δεν έχει αποδειχθεί για χρονικά διαστήματα πέραν των 8 εβδομάδων.

Βραχυχρόνια αγωγή κοινωνικής αγχώδους διαταραχής / κοινωνικής φοβίας: Η συνιστώμενη δόση για την αγωγή κοινωνικής αγχώδους διαταραχής είναι 75 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς που αδυνατούν να ανταποκριθούν επαρκώς σε ημερήσια δόση των 75 mg, η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί ανά ποσότητες των 75 mg κάθε φορά σε χρονικά διαστήματα τουλάχιστον 4 ημερών μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στην αγωγή της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής έχει αποδειχθεί σε τέσσερις μελέτες ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο (placebo) διάρκειας 12 εβδομάδων. Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής επί μακρά χρονικά διαστήματα.

Αγωγή διαταραχών πανικού: Η συνιστώμενη δόση για την αγωγή διαταραχών πανικού είναι 75 mg άπαξ ημερησίως. Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά με δόση των 37.5 mg ημερησίως για τις πρώτες 4 έως 7 ημέρες και κατόπιν η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σε 75 mg ημερησίως. Σε ασθενείς που αδυνατούν να ανταποκριθούν επαρκώς σε ημερήσια δόση των 75 mg, η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί ανά ποσότητες των 75 mg κάθε φορά ανά χρονικά διαστήματα των 2 εβδομάδων περίπου, αλλά σε κάθε περίπτωση με ελάχιστο χρονικό διάστημα τις 4 ημέρες μέχρι τη μέγιστη δόση των 225 mg ημερησίως. Ασθενείς με διαταραχές πανικού απαιτούν ενδεχομένως μακροχρόνια

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

αγωγή. Η βενλαφαξίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε αγωγή διαταραχής πανικού μακροχρόνιες αγωγές (διάρκειας 6 μηνών).

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία : Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν μικρότερες δόσεις βενλαφαξίνης. Στους εν λόγω ασθενείς η αγωγή μπορεί να χρειαστεί να ξεκινήσει με φαρμακευτικά σκευάσματα βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης. Η συνολική δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 25 - 50 % σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με ρυθμό διήθησης νεφρικού σπειράματος των 10 έως 70 ml/ λεπτό. Η συνολική δόση θα πρέπει να μειωθεί στο ήμισυ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η χορήγηση θα πρέπει να αναβληθεί μέχρι να ολοκληρωθεί η συνεδρία της αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με ελαφρά έως ήπια ηπατική δυσλειτουργία η συνολική ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 %. Η δοσολογία σε κάθε ασθενή θα πρέπει να αποφασίζεται σε εξατομικευμένη βάση, καθώς για ορισμένους ασθενείς η δόση μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί σε ποσοστό που υπερβαίνει το 50 %.

Δεν διατίθενται στοιχεία σχετικά με ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά πρέπει να ασκηθεί προσοχή και οποιαδήποτε μείωση της δόσης που υπερβαίνει το 50 % θα πρέπει να υπολογιστεί. Το όφελος θα πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι του κινδύνου κατά τη διάρκεια της αγωγής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους: Το Ven-fax δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην αγωγή παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών (δείτε την Παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να εκκινούν από τη μικρότερη δυνατόν συνιστώμενη δόση. Κατά την εξατομίκευση της δοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνεται επιπρόσθετη μέριμνα κατά την αύξηση της δοσολογίας (δείτε την Παράγραφο 4.4).

Στερητικά συμπτώματα που έχουν διαπιστωθεί με τη διακοπή της αγωγής με βενλαφαξίνη: Θα πρέπει να αποφεύγεται κάθε απότομη διακοπή της αγωγής με βενλαφαξίνη. Κατά την παύση της αγωγής με βενλαφαξίνη η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου τουλάχιστον 1 ή 2 εβδομάδων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης των στερητικών αντιδράσεων (δείτε τις Παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε περίπτωση που προκύψουν ανυπόφορα συμπτώματα μετά από μείωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της χορήγησης της αγωγής, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ενδεχόμενη επανέναρξη της μέχρι πρότινος συνταγογραφούμενης δόσης. Συνεπώς ο ιατρός σας μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση αλλά με έναν περισσότερο αποκλιμακούμενο σταδιακό ρυθμό.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία στη βενλαφαξίνη ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα. Η βενλαφαξίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οποιοδήποτε αναστολέα της MAO ή εντός 14 ημερών από τη διακοπή αγωγής με αναστολέα της MAO. Θα πρέπει να παρεμβάλλονται 7 ημέρες μεταξύ της διακοπής της αγωγής με βενλαφαξίνη και της έναρξης αγωγής με αναστολέα της MAO (δείτε την Παράγραφο 4.5).

Ειδικές ειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών: Το Ven-fax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αγωγή παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Έχουν παρατηρηθεί αυτοκτονικές συμπεριφορές (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρική διάθεση (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές κατά τις οποίες παιδιά και έφηβοι υποβάλλονται σε αγωγή με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν ψευδοφάρμακο (*placebo*). Εάν επί τη βάσει κλινικής αναγκαιότητας ληφθεί απόφαση για αγωγή, ο ασθενής τότε θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν εκδήλωση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν έχουν συναχθεί επαρκώς ακόμη οι μακροχρόνιες επιδράσεις ασφαλείας του Ven-fax σχετικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και την γνωστική/ συμπεριφορική ανάπτυξη στην εν λόγω ηλικιακή ομάδα.

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις: Η κατάθλιψη έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμό και αυτοκτονία (γεγονότα που εν γένει σχετίζονται με την αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει μέχρι να σημειωθεί κάποια σημαντική υποτροπή. Καθώς δεν είναι δυνατόν να σημειωθεί οποιαδήποτε βελτίωση μέσα στις πρώτες εβδομάδες της αγωγής, οι ως άνω ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εκ του σύνεγγυς μέχρι να επιτευχθεί οποιαδήποτε βελτίωση. Η γενική κλινική εμπειρία επισημαίνει ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να επιταθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης. Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες μπορεί να χορηγηθεί το Ven-fax μπορούν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γεγονότων που συνδέονται με την αυτοκτονία. Επίσης οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνδυάζονται με ταυτόχρονη νοσηρότητα με διαταραχή μείζονος κατάθλιψης. Οι ίδιες προφυλάξεις που θα πρέπει να ισχύουν κατά την αγωγή ασθενών με διαταραχή μείζονος κατάθλιψης θα πρέπει ως εκ τούτου να τηρηθούν και κατά την αγωγή ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό γεγονότων συνδεδεμένων με την αυτοκτονία, καθώς και οι ασθενείς με σημαντικό βαθμό ιδεασμού της αυτοκτονίας προ της έναρξης της αγωγής της τελούν υπό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρας αυτοκτονίας και θα πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της αγωγής τους. Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες. Οι ασθενείς και οι θεραπευτές των ασθενών αυτών θα πρέπει να δίδουν προσοχή στην ανάγκη να ελέγχουν την ανάπτυξη τέτοιων γεγονότων και να αναζητούν την ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εκδηλωθούν τα εν λόγω συμπτώματα. Σε όλους τους καταθλιπτικούς ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος της αυτοκτονίας. Ως εκ τούτου οι

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν περιορισμένο αριθμό από κάψουλες προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της τυχόν λήψης υπερβολικής δόσης.

Επιθετικότητα: Όπως και με όλα τα υπόλοιπα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, η επιθετική συμπεριφορά μπορεί να εκδηλωθεί κατά την αγωγή με βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια της φάσης μείωσης της δοσολογίας και μετά το πέρας της θεραπείας. Συνεπώς η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς.

Ακαθυσία/ ψυχοκινητική αεικίνησία: Η χρήση του Ven-fax έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ακαθυσίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ανησυχητική αεικίνησία και την ανάγκη για συνεχή κίνηση που συχνά συνοδεύεται από μια αδυναμία να τηρηθεί η καθήμενη ή ακίνητη στάση. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα στις πρώτες εβδομάδες της αγωγής. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν τα εν λόγω συμπτώματα, οποιαδήποτε αύξηση της δόσης θα αποβεί επιζήμια.

Μανία / υπομανία: Η μανία/ υπομανία μπορεί να παρουσιαστεί σε μικρό αριθμό ασθενών με διαταραχές διάθεσης εάν τους χορηγηθούν αντικαταθλιπτικά, που περιλαμβάνουν και την βενλαφαξίνη. Κατά τη διάρκεια μελετών προ της κυκλοφορίας του προϊόντος, η μανία / υπομανία ενεργοποιήθηκε σε ποσοστό 0,2 % των ασθενών που λαμβάνει βενλαφαξίνη για την αγωγή κοινωνικής αγχώδους διαταραχής. Όπως και με τα υπόλοιπα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας.

Κατά την αγωγή της καταθλιπτικής φάσης της μανιο-καταθλιπτικής ψύχωσης, η εν λόγω φάση μπορεί να εξελιχθεί σε μανική φάση.

Κρίσεις: Πολύ σπάνια εμφανίζονται κρίσεις. Όπως και με τα υπόλοιπα αντικαταθλιπτικά, απαιτείται προσεκτικός σχεδιασμός της δοσολογίας σε συνδυασμό σε κάθε περίπτωση με τον τακτικό και αυστηρό έλεγχο του ασθενούς σε ασθενείς με επιληψία ή και οργανικό ψυχοσύνδρομο. Στις περιπτώσεις όπου σημειώνεται οποιαδήποτε κρίση, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Το σύνδρομο σεροτονίνης: Λόγω του μηχανισμού της δράσης της βενλαφαξίνης και ο κίνδυνος του συνδρόμου σεροτονίνης, θα πρέπει να ασκείται προσοχή στη χορήγηση της βενλαφαξίνης σε συνδυασμό με ουσίες που επιδρούν επί των συστημάτων σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστών, όπως τριπτανών, εκλεκτικών αναστολέων της MAO (μοκλοβεμιδής, τολοξατόνης), λινεζολιδής, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ή λιθίου (δείτε την Παράγραφο 4.5).

Κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο: Όπως με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς που ήδη χορηγούνται αντιψυχωτικά φάρμακα, αφού έχουν αναφερθεί συμπτώματα που υποδεικνύουν περιπτώσεις κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου με αυτό τον συνδυασμό (δείτε την Παράγραφο 4.5)

Μυδρίαση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας: Έχει αναφερθεί μυδρίαση σχετικά με τη χρήση της βενλαφαξίνης. Ως εκ τούτου ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή με κίνδυνο να εκδηλώσουν γλαύκωμα κλειστής γωνίας θα πρέπει να ελέγχονται στενά.

Ήπατική και νεφρική λειτουργία: Προ της έναρξης της θεραπείας θα πρέπει να ελέγχονται η ήπατική και νεφρική λειτουργίες. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή ήπια έως και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση της βενλαφαξίνης και του ενεργού μεταβολίτη της ήταν μειωμένη, ενώ παρατάθηκε η ημιζωή αποβολής των ως άνω ουσιών. Μπορεί να απαιτείται μια μικρότερη και λιγότερο συχνή δόση. Όπως σε όλα τα λοιπά αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με την κατάλληλη προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Διαβήτης: Για ασθενείς που υποφέρουν από διαβήτη η αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης. Η δόση της ινσουλίνης ή και των από στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων θα πρέπει να ρυθμιστούν.

Υπονατρίαμια και το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH): Έχει καταγραφεί μία και μόνον αναφορά περιπτώσεων υπονατρίαμίας, ενός δευτεροπαθούς ως παροδικού συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) σε σχέση με την χρήση αντικαταθλιπτικών (συμπεριλαμβανομένων και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης). Ως επί το πλείστον αυτό συνέβη σε ηλικιωμένους ασθενείς που λάμβαναν διουρητικά ή σε ασθενείς που υπέφεραν από αφυδάτωση οφείλεται σε άλλες αιτίες. Σε έρευνες μετά την κυκλοφορία σημειώθηκαν ορισμένες σπάνιες αυθόρμητες αναφορές του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) κατά τη διάρκεια της χρήσης της βενλαφαξίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αν και τα εν λόγω γεγονότα συνέβησαν σε σχέση με την αγωγή με βενλαφαξίνη, δεν έχει βεβαιωθεί οποιαδήποτε γνωστή αιτιώδης σχέση. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπονατρίαμίας, κυρίως μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίες ομαλοποιήθηκαν με τη διακοπή της αγωγής με βενλαφαξίνη. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη χρήση της βενλαφαξίνης σε ηλικιωμένους λήπτες, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου οι εν λόγω ασθενείς χρησιμοποιούν διουρητικά ή υποφέρουν άλλως από αφυδάτωση. Η προσεκτική δοσολογία σε συνδυασμό με φυσιολογικό και αυστηρό έλεγχο των ασθενών απαιτείται σε περιπτώσεις:

- διαταραχών ούρησης (όπως, υπερτροφία προστάτη, αν και τα εν λόγω προβλήματα δεν αναμένονται λόγω της ασθενούς αντιχολινεργικής ενέργειας της βενλαφαξίνης).
- οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, ανεβασμένη ενδοφθάλμια πίεση (και πάλι, υπάρχει μειωμένος κίνδυνος για προβλήματα που εκδηλώνονται με την βενλαφαξίνη, λόγω της ασθενούς αντιχολινεργικής ενέργειάς της).
- χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση.

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

• καρδιακές παθήσεις, όπως διαταραχές της κυκλοφορίας, στηθάγχη και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται τυπικές προφυλάξεις και η δοσολογία φαρμάκων που χορηγούνται ταυτοχρόνως θα πρέπει να προγραμματίζεται με προσοχή.

Καρδιαγγειακά νοσήματα, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση: Έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές αύξηση της αρτηριακής πίεσης που σχετίζεται εν πολλοίς με τη δοσολογία, και συγκεκριμένα σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 200 mg. Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης που επιμένουν θα μπορούσαν να έχουν ενδεχομένως δυσμενείς επιπτώσεις. Συνιστάται ως εκ τούτου μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη. Για ασθενείς που υποφέρουν από μια επίμονη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (σοβαρή και ανεξέλεγκτη υπέρταση) κατά τη διάρκεια της λήψης της βενλαφαξίνης, θα πρέπει να εξεταστεί είτε η μείωση της δόσης είτε η διακοπή της χορήγησης. Μπορεί να λάβουν χώρα αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις. Θα πρέπει να ασκηθεί προσοχή σε ασθενείς των οποίων η υποκείμενη κατάσταση υγείας μπορεί να επιδεινωθεί από αυξήσεις στον καρδιακό ρυθμό. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αλλαγές στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (υπέρταση και υπόταση) και ανωμαλίες στην καρδιακή κυκλοφορία, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και έχει αναφερθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βενλαφαξίνης και οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η βενλαφαξίνη θα πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία, οξεία αγγειακή νόσο του εγκεφάλου ή άλλες αποδεδειγμένες καρδιακές παθήσεις που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Σπανίως έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αλλαγές στα διαστήματα PR, QRS ή QTc σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών.

Υπερχοληστεριναιμία: Σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη για τουλάχιστον 3 μήνες σε μακροχρόνιες μελέτες ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακα (placebo), μπορεί να σημειωθεί αύξηση στη χοληστερόλη ορού που σχετίζεται με την κλινική έρευνα. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στα επίπεδα χοληστερόλης ορού του ασθενούς. Κατά την εκδήλωση της υπερχοληστεριναιμίας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική αγωγή της εν λόγω διαταραχής ή η μετάβαση σε κάποιο άλλο αντικαταθλιπτικό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι συνήθως περισσότερο ευαίσθητοι στα αντικαταθλιπτικά. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αύξηση της δοσολογίας σε αυτή την περίπτωση (δείτε την Παράγραφο 4.2).

Κίνδυνος αιμορραγίας: Ο κίνδυνος της δερματικής και βλεννογόνιας αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βενλαφαξίνη. Όπως και με άλλες ουσίες που εμποδίζουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, η βενλαφαξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στα προαναφερθέντα σημεία.

Στερητικά συμπτώματα που παρατηρούνται από τη διακοπή της αγωγής με Ven-fax: Τα στερητικά συμπτώματα είναι συνήθως κατά τη διακοπή της αγωγής, ιδιαίτερα όταν η διακοπή αυτή υλοποιείται απότομα (δείτε την Παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος των στερητικών συμπτωμάτων μπορεί να εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες που περιλαμβάνουν τη διάρκεια και τη δόση της θεραπείας και τον ρυθμό της μείωσης της δόσης. Ως επί το πλείστον ως αντιδράσεις έχουν αναφερθεί η ζάλη, οι αισθητηριακές διαταραχές (περιλαμβανομένης και της παραισθησίας), οι διαταραχές ύπνου (περιλαμβανομένης και της αύπνιας και ονείρων εντόνου περιεχομένου), η διέγερση ή το άγχος, η ναυτία ή και ο έμετος, ο τρόμος και οι κεφαλαλγίες. Εν γένει τα ως άνω συμπτώματα είναι ελαφρά έως ήπια. Ωστόσο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά όσον αφορά την έντασή τους. Συνήθως τα συμπτώματα αυτά αποκλιμακώνονται από μόνα τους και συνήθως απομακρύνονται εντός 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να παραταθούν (για 2 έως 3 μήνες ή και περισσότερο). Ως εκ τούτου συνιστάται το Ven-fax να μειώνεται σταδιακά κατά τη διακοπή της αγωγής κατά τη διάρκεια χρονικής περιόδου μερικών εβδομάδων ή και μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς (δείτε «Στερητικά συμπτώματα κατά τη διακοπή του Ven-fax», Παράγραφος 4.2).

(στα σκευάσματα ισχύος 75 mg): Το έκδοχο κίτρινο (sunset yellow FCF – E 110) που περιέχεται στο κέλυφος της κάψουλας μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Καθώς η κάψουλα περιέχει σακχαρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας φρουκτόζης, ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης – (ισο)μαλτάσης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το παρόν φάρμακο.

(στα σκευάσματα ισχύος 150 mg): Το έκδοχο κίτρινο (sunset yellow FCF – E 110) που περιέχεται στο κέλυφος της κάψουλας μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Καθώς η κάψουλα περιέχει σακχαρόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας φρουκτόζης, ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης – (ισο)μαλτάσης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το παρόν φάρμακο.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της MAO: Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες (ορισμένες από τις οποίες ήταν σοβαρές) σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η αγωγή με βενλαφαξίνη ξεκίνησε σε λίγο χρόνο από τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς της MAO και σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με αναστολείς της MAO ξεκίνησε πολύ γρήγορα μετά το πέρας της αγωγής με βενλαφαξίνη. Οι εν λόγω αναφορές περιλαμβάνουν: τρόμο, μυοκλονία, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, έξαψη, ζάλη, υπερθερμία με γνωρίσματα που προσομοιάζουν με κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο, σύνδρομο σεροτονίνης, κρίσεις

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

και θάνατο. Κατά τη ταυτόχρονη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης/αναστολέων της MAO έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες αντιδράσεις: υπερθερμία, ακαμψία, μυοκλονία, αυτονομική αστάθεια με ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές στη νοητική κατάσταση (περιλαμβανομένης της ακραίας διέγερσης που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα) και γνωρίσματα που ομοιάζουν με κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο. Λαμβάνοντας υπόψη τις ως άνω αντιδράσεις και τις σοβαρές (ενίοτε και θανάσιμες) αλληλεπιδράσεις που έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση ή και ως αποτέλεσμα της άμεσης επακόλουθης χρήσης ενός αναστολέα της MAO ή άλλων αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων με παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με τις αντίστοιχες της βενλαφαζίνης, η βενλαφαζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολέα της MAO ή εντός 14 ημερών από το πέρας της αγωγής με αναστολέα της MAO. Θα πρέπει να παρεμβληθούν τουλάχιστον 7 ημέρες μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με βενλαφαζίνη και της έναρξης της αγωγής με αναστολέα της MAO (δείτε την Παράγραφο 4.3). Κατά την έναρξη της αγωγής με βενλαφαζίνη μετά από 14 ημέρες από το πέρας της αγωγής με αναστολέα της MAO, συνιστάται η εκκίνηση με μία μόνο ημερήσια δόση των 37.5 mg βενλαφαζίνης για τις πρώτες ημέρες. Οι ως άνω συστάσεις για συγκεκριμένες χρονικά διαστήματα μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με αναστολέα της MAO και της έναρξης της αγωγής με βενλαφαζίνη βασίζονται σε στοιχεία για μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται μεταξύ της διακοπής της μοκλοβεμίδης (έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO) και της έναρξης της αγωγής με βενλαφαζίνη μπορεί να είναι μικρότερο από 14 ημέρες. Ωστόσο, δεδομένου του κινδύνου των ανεπιθύμητων παρενεργειών (όπως περιγράφηκαν ανωτέρω) που συνδέεται με τους αναστολείς της MAO, θα πρέπει να παρεμβληθεί μια επαρκής περίοδος κάθαρσης κατά τη μετάβαση των ασθενών από τη μοκλοβεμίδα στη βενλαφαζίνη. Κατά τον προσδιορισμό μιας κατάλληλης περιόδου κάθαρσης, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι φαρμακολογικές ιδιότητες της μοκλοβεμίδης, καθώς επίσης και η κλινική εκτίμηση των επιμέρους ασθενών από τον θεράποντα ιατρό τους.

Ενεργές ουσίες με κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης: Λόγω του μηχανισμού της δράσης της βενλαφαζίνης και του κινδύνου του συνδρόμου σεροτονίνης, θα πρέπει να ασκείται προσοχή στη χορήγηση της βενλαφαζίνης σε συνδυασμό με ουσίες που επιδρούν επί των συστημάτων σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστών, όπως τριπτάνων, εκλεκτικών αναστολέων της MAO (μοκλοβεμίδης, τολοξατόνης), λινεζολιδης, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ή λιθίου (δείτε την Παράγραφο 4.5).

Ενεργές ουσίες με κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους νευροληπτικό σύνδρομο: Όπως με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, η βενλαφαζίνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς που ήδη χορηγούνται αντιψυχωτικά, αφού έχουν αναφερθεί συμπτώματα που υποδεικνύουν περιπτώσεις κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου με αυτό τον συνδυασμό (δείτε την Παράγραφο 4.5)

α και β συμπαθητικομμητικά: Τα α και β συμπαθητικομμητικά (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη) στις περιπτώσεις αιμοστατικής διαδικασίας σχετικά με υποδόριες και ουλαίες λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές κοιλιακού καρδιακού ρυθμού λόγω της αύξησης της καρδιακής ευερεθιστότητας. Η βενλαφαζίνη σε συνδυασμό με α και β συμπαθητικομμητικά στην περίπτωση ενδοφλέβιας διόδου μπορεί να προκαλέσει παροξυσμική υπέρταση με πιθανές διαταραχές καρδιακού ρυθμού (αναστολή της εισόδου του συμπαθητικομμητικού φαρμακευτικού σκευάσματος στον συμπαθητικό ιστό).

Υπερικό (*Hypericum perforatum*): Η ταυτόχρονη χρήση τη βενλαφαζίνης με προϊόντα που περιέχουν υπερικό (το λεγόμενο «αγκάθι του Αγίου Ιωάννη» ή *Hypericum perforatum*) μπορεί να καταλήξει σε ενίσχυση της σεροτονινεργικής δράσης με αυξημένη εκδήλωση δυσμενών γεγονότων.

Ηλεκτροσυσπαστική θεραπεία (ECT): Πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία υφίσταται όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση τη βενλαφαζίνης με ECT. Καθώς έχουν αναφερθεί κρίσεις με την ταυτόχρονη χρήση αντικαταθλιπτικών με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, συνιστάται προσοχή.

Αλκοόλη: Τα φαρμακοκινητικά διαγράμματα της βενλαφαζίνης, O-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης και της αιθανόλης δεν μεταβλήθηκαν κατά τη χορήγηση αιθανόλης (0,5 γρ/ χλγρ, άπαξ ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές. Έχει αποδειχθεί ότι η βενλαφαζίνη δεν αυξάνει την αδυναμία των νοητικών ή κινητικών δεξιοτήτων που προκαλείται από την αιθανόλη. Ωστόσο όπως με όλα τα φάρμακα που επενεργούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν υπόψη να μη καταναλώνουν αλκοολούχων σε συνδυασμό με βενλαφαζίνη.

Αντιπηκτικά: Θα πρέπει να δοθεί προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης με αντιπηκτικά φάρμακα (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, παράγωγα του σαλικυλικού οξέως, τικλοπιδίνη κ.λπ) ή άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο αιμορραγίας. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε ασθενείς με προβλήματα πήξης αίματος.

Σκευάσματα απώλειας βάρους: Δεν έχουν προσδιορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας βενλαφαζίνης σε συνδυασμό με σκευάσματα απώλειας σωματικού βάρους (που περιλαμβάνουν την φαιντερμίνη). Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση της βενλαφαζίνης υδροχλωρικής με σκευάσματα ελάττωσης βάρους. Η βενλαφαζίνη υδροχλωρική είτε από μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα δεν ενδείκνυται για την απώλεια βάρους.

Κλοζαπίνη: Έχουν καταγραφεί αναφορές ότι σημειώθηκαν αυξημένα επίπεδα κλοζαπίνης

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

νης που πρόσκαιρα συνδέθηκαν με τις δυσμενείς επιδράσεις, όπως κρίσεις, μετά τη χορήγηση της βενλαφαξίνης.

Ουαρφαρίνη: Έχει αναφερθεί ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης που περιλαμβάνει αύξηση στον χρόνο προθρομβίνης (PT), στον μερικό χρόνο θρομβοπλαστίνης και τη διεθνή ομαλοποιημένη σχέση (INR) σε ασθενείς που λαμβάνουν ουαρφαρίνη μετά την πρόσθεση της βενλαφαξίνης.

Λίθιο και διαζεπάμη: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης δεν μεταβάλλονται σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν βενλαφαξίνη (που χορηγήθηκε με προκαθορισμένο πρόγραμμα δόσολογίας των 50 mg ανά οκτώωρο) μαζί με διαζεπάμη (μία μόνο ημερήσια δόση των 10 mg) ή λίθιο (μία μόνο ημερήσια των 600 mg). Η χορήγηση της βενλαφαξίνης δεν σημείωσε επίδραση στις ψυχοκινητικές και ψυχομετρικές ενέργειες που επέφερε το λίθιο. Έχουν καταγραφεί αναφορές σχετικά με αλληλεπίδραση μεταξύ λιθίου και βενλαφαξίνης που οδηγεί αυξημένα επίπεδα λιθίου.

Σιμετιδίνη: Η σιμετιδίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό της πρώτης διάβασης της βενλαφαξίνης, αλλά δεν είχε φαινομενική επίδραση στον σχηματισμό ή την αποβολή της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης που είναι παρούσα σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες στη συστηματική κυκλοφορία. Η ρύθμιση της δόσολογίας κρίθηκε ως μη απαραίτητη κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της βενλαφαξίνης με σιμετιδίνης. Σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η αλληλεπίδραση θα μπορούσε δυνητικά να είναι περισσότερο έντονη και ενδείκνυται κλινικός έλεγχος για τους ως άνω ασθενείς στις περιπτώσεις που χορηγείται η βενλαφαξίνη με σιμετιδίνη.

Ρισπεριδόνη: Κατά την ταυτόχρονη χρήση της βενλαφαξίνης με ρισπεριδόνη, η βενλαφαξίνη αύξησε την AUC (+ 32 %) της ρισπεριδόνης και μείωσε τη φαινόμενη κάθαρση από στόματος (CL/F) (- 38 %) ενώ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά η AUC της 9-υδροξυρισεριδόνης και η ενεργός ποσότητα (ρισεριδόνη και 9-OH-ρισεριδόνη).

Ινδιναβίρη: Μια φαρμακοκινητική έρευνα της ινδιναβίρης έδειξε μείωση 28 % στην AUC και μείωση 36 % σε C_{max} για την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι ακόμη γνωστή.

Αλοπεριδόλη: Όταν χορηγείται υπό συνθήκες σταθεράς κατάστασης η βενλαφαξίνη αναστέλλει την ολική κάθαρση της αλοπεριδόλης από στόματος που επέφερε αύξηση στην AUC της αλοπεριδόλης. Επιπλέον η C_{max} για την αλοπεριδόλη αυξήθηκε κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με την βενλαφαξίνη, ενώ οι τιμές της ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$) παρέμειναν αμετάβλητες. Ο μηχανισμός που εξηγεί τον ως άνω εύρημα παραμένει άγνωστος.

Ιμιπραμίνη: Η ιμιπραμίνη εν μέρει αναστέλλει τον μεσολαβημένο με CYP2D6 σχηματισμό της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης. Ωστόσο η συνολική συγκέντρωση των δύο ενεργών ουσιών (της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης) δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση με την ιμιπραμίνη και ως εκ τούτου δεν απαιτήθηκε ρύθμιση της δόσολογίας. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιμιπραμίνης και της 2-OH-ιμιπραμίνης δεν επηρεάστηκαν από την βενλαφαξίνη. Ωστόσο, οι AUC, C_{max} και C_{min} της δεσιπραμίνης αυξήθηκαν κατά περίπου 35 % με την παρουσία τη βενλαφαξίνης. Σημειώθηκε αύξηση κατά 2,5 έως 4,5 φορές στην AUC της 2-OH-δεσιπραμίνης. Μια αναδρομική εκτίμηση ασθενών που χορηγήθηκαν βενλαφαξίνη ταυτόχρονα με αντιυπερτασικά ή αντιυπογλυκαιμικά σκευάσματα σε κλινικές δοκιμές δεν παρείχε στοιχεία που να υποδεικνύει οποιαδήποτε ασυμβατότητα μεταξύ της θεραπείας με βενλαφαξίνη και της αγωγής με τις ως άνω ουσίες. Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες σχετικά με την επίδραση της χρήσης συνδυασμών που αφορούν βενλαφαξίνη και άλλων αντικαταθλιπτικών.

Ενεργές ουσίες που αναστέλλουν CYP2D6 και CYP3A4: Οι κύριες οδοί αποβολής για την βενλαφαξίνη είναι μέσω των CYP2D6 και CYP3A4. Η βενλαφαξίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από το ισoenζυμο CYP2D6 στον ενεργό μεταβολίτη Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη και από το ισoenζυμο CYP3A3/4 σε Ν-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη. Επί της βάσει του φαρμακοκινητικού διαγράμματος της βενλαφαξίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα CYP2D6, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσολογίας στους εν λόγω ασθενείς. Οι αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χρήση βενλαφαξίνης με αναστολείς CYP2D6 και CYP3A4 (οι δύο σημαντικότερες οδοί αποβολής) δεν έχουν μελετηθεί. Αν και το CYP3A4 είναι ελάσσων οδός σε σύγκριση με το CYP2D6 στον μεταβολισμό της βενλαφαξίνης, υπάρχει το ενδεχόμενο για κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ των αναστολέων του μεταβολισμού με τη μεσολάβηση του CYP3A4 και της βενλαφαξίνης καθώς αυτό θα επέφερε αυξημένα επίπεδα βενλαφαξίνης στο πλάσμα σε ανεπαρκείς μεταβολίτες CYP2D6 (7 % του ευρωπαϊκού πληθυσμού). Ως εκ τούτου ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (όπως η κετοконаζόλη, η ερυθρομυκίνη, η σιμετιδίνη, η βεραπαμίλη) ή συνδυασμοί φαρμάκων που αναστέλλουν και το CYP2D6 και το CYP3A4 θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με βενλαφαξίνη μόνο εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Μια φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα της AUC (+ 36 %) σε εκτεταμένους μεταβολίτες του CYP2D6, ενώ πολύ μεγάλες αυξήσεις (μέχρι 200 %) στην AUC παρατηρήθηκαν σε μερικούς εθελοντές που ήταν ανεπαρκείς μεταβολίτες του CYP2D6.

Ενεργές ουσίες που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450: Μελέτες *in vitro* ή και *in vivo* έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη είναι ένας σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και ότι η βενλαφαξίνη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2C9 και CYP3A4. Η πρόσδεση πρωτεΐνης πλάσματος της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης είναι 27 % και 30 % αντίστοιχα. Συνεπώς αλληλεπιδράσεις που προκαλούνται από την πρόσδε-

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

ση πρωτεΐνης της βενλαφαξίνης και πλέον σημαντικού μεταβολίτη είναι απίθανες.

Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση της βενλαφαξίνης σε εγκύους γυναίκες. Η περιορισμένη εμπειρία επί του παρόντος δεν υποδεικνύει οποιονδήποτε αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών ή οποιωνδήποτε άλλων δυσμενών αντιδράσεων στην κύηση ή στο έμβρυο. Μελέτες επί εργαστηριακών ζώων έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (δείτε την Παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους παραμένει άγνωστος. Εάν η βενλαφαξίνη χρησιμοποιείται χρονιάς μέχρι τον χρόνο του τοκετού, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η εκδήλωση των στερητικών συμπτωμάτων στο νεογέννητο βρέφος. Η βενλαφαξίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Γαλουχία: Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι σαφείς οι συνέπειες της απέκκρισης αυτής σχετικά με το θηλάζον βρέφος. Συνεπώς θα πρέπει να ληφθεί μια απόφαση εάν θα συνεχιστεί ή θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί ή θα διακοπεί η θεραπεία της βενλαφαξίνης, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με βενλαφαξίνη για τη μητέρα.

Η επίδραση στην ικανότητα της οδήγησης και του χειρισμού μηχανημάτων: Η βενλαφαξίνη έχει μικρή έως ήπια επίδραση στην ικανότητα της οδήγησης και του χειρισμού μηχανημάτων. Όλα τα ψυχοδραστικά φαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να περιορίσουν την κρίση, τη σκέψη ή τις κινητικές δεξιότητες. Οι ασθενείς ως εκ τούτου θα πρέπει να απέχουν από τη χρήση επικίνδυνων μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων και των μηχανοκίνητων οχημάτων μέχρι να είναι εύλογα βέβαιοι ότι δεν συντρέχουν οι ως άνω δυσμενείς επιδράσεις από την αγωγή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ασθενείς που υποφέρουν από κατάθλιψη επιδεικνύουν πολλά συμπτώματα που σχετίζονται με (ή συνδέονται) με την κλινική κατάσταση της νόσου. Συνεπώς μερικές φορές είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν τα παρατηρούμενα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της καθαυτού νόσου ή μια πραγματική δυσμενής αντίδραση στο φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κάτωθι σε σειρά μειούμενης σοβαρότητας μέσα σε κάθε ομαδοποίηση συχνότητας εμφάνισης: Πολύ συχνές: $\geq 1/10$, Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, Ασυνήθιστες: $\geq 1/1000$ έως $< 1/100$. Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$. Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$, άγνωστες (δεν είναι δυνατή η εκτίμηση από τα διαθέσιμα στοιχεία). Έρευνες: Σπάνιες: παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας.

Καρδιακές διαταραχές (καρδιαγγειακές παθήσεις): Ασυνήθιστες: αρρυθμίες, περιλαμβανομένης της ταχυκαρδίας. Πολύ σπάνιες: διάστημα QRS και παράταση QT, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου). **Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφατικού συστήματος:** Ασυνήθιστες: εκχύμωση, αιμορραγία της βλεννογόνου. Σπάνιες: παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, θρομβοκυτταροπενία. Πολύ σπάνιες: δυσκρασία αίματος (περιλαμβανομένης της ακοκκιοκυττάρωσης, απλαστικής αναιμίας, ουδετεροπενίας και πανκυτταροπενίας).

Διαταραχές νευρικού συστήματος: Συχνές: υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αυξημένος μυϊκός τόνος, παραισθησία, τρόμος. Ασυνήθιστες: μυοκλονία. Σπάνιες: κρίσεις, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, σύνδρομο σεροτονίνης. Πολύ σπάνιες: εξωπυραμδικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων δυστονίας και δυσκινησίας), όψιμη δυσκινησία.

Οφθαλμολογικές διαταραχές: Συχνές: ανώμαλη προσαρμογή, μυδρίαση, οπτικές διαταραχές. Πολύ σπάνιες: γλαύκωμα κλειστής γωνίας, οξύ γλαύκωμα.

Οτικές και λαβυρινθικές διαταραχές: Ασυνήθιστες: εμβοή.

Αναπνευστικές διαταραχές (αεραγωγοί): Συχνές: χάσμη. Πολύ σπάνιες: ηωσινοφιλική πνευμονία με συμπτώματα όπως δύσπνοια και πόνος στο στήθος.

Γαστρεντερικές διαταραχές: Συχνές: μειωμένη όρεξη, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ξηροστομία. Ασυνήθιστες: αλλοιωμένη αντίληψη της γεύσης, τριγμός οδόντων, διάρροια. Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού: Συχνές: προβλήματα διούρησης (συγκεκριμένα, επιθυμία ούρησης) Ασυνήθιστες: κατακράτηση ούρων.

Δερματολογικές διαταραχές: Συχνές: εφίδρωση (περιλαμβανομένης της νυκτερινής εφίδρωσης). Ασυνήθιστες: δερματίτιδα, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, αλωπεκία. Πολύ σπάνιες: πολύμορφο εξάνθημα, σύνδρομο Stevens Johnson, κνίδωση, κνησμός.

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικών ιστών: Πολύ σπάνιες: ραβδομύδωση.

Ενδοκρινικές διαταραχές: Πολύ σπάνιες: αυξημένα επίπεδα προλακτίνης.

Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης: Συχνές: αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού (ιδιαίτερα σε σχέση με μακροχρόνια αγωγή και πιθανόν κατά τη χρήση υψηλών δόσεων), απώλεια σωματικού βάρους. Ασυνήθιστες: υπονατρίαμια, αύξηση σωματικού βάρους. Σπάνιες: σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Αγγειακές διαταραχές: Συχνές: υπέρταση, αγγειοδιαστολή σε συνδυασμό πολύ συχνά με έξαψη, αιμορραγία βλεννογόνου μεμβράνης. Ασυνήθιστες: υπόταση, υπόταση από τη στάση του σώματος, συγκοπή. Σπάνιες: αιμορραγία (περιλαμβανομένης και της εγκεφαλικής αιμορραγίας), γαστρεντερικές αιμορραγίες.

Γενικές διαταραχές και συνθήκες τύπου χορήγησης: Συχνές: ασθενία, κόπωση.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Ασυνήθιστες: αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Πολύ σπάνιες: αναφυλαξία.

Ηπατοχολικές διαταραχές: Ασυνήθιστες: ανώμαλα αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας Σπάνιες: ηπατίτιδα.

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος: Συχνές: ανώμαλη εκσπερμάτωση στους άνδρες, ανοργασμικότητα, στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Ασυνήθιστες: ανωμαλίες οργασμού στις γυναίκες, δυσμηνόρροια στις γυναίκες. Ψυχιατρικά προβλήματα Συχνές: παράξενα όνειρα, αύπνια, νευρικότητα, καταστολή. Ασυνήθιστες: ευερεθιστότητα, απάθεια, παραισθήσεις. Σπάνιες: μανικές αντιδράσεις, αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές, ψυχοκινητική αεικνησία / ακαθυσία (δείτε την Παράγραφο 4.4). Πολύ σπάνιες: κατάσταση παραληρήματος. Άγνωστης συχνότητας: αυτοκαταστροφικός ιδεασμός και αυτοκαταστροφική συμπεριφορά. Οι περιπτώσεις του αυτοκαταστροφικού ιδεασμού και οι αυτοκαταστροφικές συμπεριφορές έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπειάς με Ven-fax ή λίγο μετά από τη διακοπή της θεραπείας (δείτε την παράγραφο 4.4). Οι ακόλουθες παρενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί σε έρευνες μετά την προώθηση του προϊόντος: Καρδιαγγειακές διαταραχές: Καρδιακή αδυναμία, αρρυθμίες, πόνος στο στήθος, καρδιακή ανεπάρκεια Αναπνευστικές διαταραχές: διάμεσος πνευμονία. Γαστρεντερικές διαταραχές: παγκρεατίτιδα Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφατικού συστήματος: αιμορραγία (περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής αιμορραγίας), δυσκρασίες του αίματος (περιλαμβανομένης της ακοκκιοκυττάρωσης, της απλαστικής αναίμιας, της ουδετεροπενίας και της πανκυτταροπενίας). Ψυχιατρικά προβλήματα: διέγερση, παραλήρημα. Επιπλέον οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί: Γενικές διαταραχές: κεφαλαλγίες, κοιλιακό άλγος, πόνος στη μέση, σύνδρομο που μοιάζει με ινφλουέντσα, λοιμώξεις. Αναπνευστικές διαταραχές: φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα. Αν και οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες συνέβησαν κατά τη διάρκεια της αγωγής με βενλαφαξίνη, δεν υπάρχει αιτιώδης σχέση με το Ven-fax.

Στερητικά συμπτώματα που παρατηρούνται από τη διακοπή της αγωγής με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI): Η διακοπή της αγωγής της βενλαφαξίνης (ιδιαίτερα όταν γίνεται απότομα) συνήθως καταλήγει σε στερητικά συμπτώματα. Η ζάλη, οι αισθητηριακές διαταραχές (περιλαμβανομένης και της παραισθησίας), οι διαταραχές ύπνου (περιλαμβανομένης και της αύπνιας και ονείρων εντόνου περιεχομένου), η διέγερση ή το άγχος, η ναυτία ή και ο έμετος, ο τρόμος και οι κεφαλαλγίες έχουν αναφερθεί ως οι πλέον συνήθεις αντιδράσεις. Εν γένει τα ως άνω γεγονότα είναι ελαφρά έως ήπια και αποκλιμακώνονται από μόνα τους. Ωστόσο σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά όσον αφορά την έντασή τους. Ως εκ τούτου συνιστάται η αγωγή με βενλαφαξίνη να μειώνεται σταδιακά όταν κρίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη η εν λόγω αγωγή (δείτε τις Παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπερβολική δόση : Έχουν σημειωθεί αναφορές μετά την προώθηση του προϊόντος για θανάσιμες υπερβολικές δόσεις της βενλαφαξίνης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αλκοόλη ή και άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Συμπτώματα Τα αναφερόμενα συμπτώματα μετά από υπερβολική δόση περιλαμβάνουν μεταβολές στο επίπεδο της συνειδητότητας (από υπνηλία έως κώμα), καθώς επίσης και διέγερση, γαστρεντερικά προβλήματα, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια, τρόμος, ήπια υπέρταση και ταχυκαρδία. Έχουν αναφερθεί επίσης μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT, αποκλεισμός της δεσμίδας σκέλους, παράταση QRS), κολπική και κοιλιακή ταχυκαρδία, υπόταση, επιληπτικές κρίσεις, ίλιγγος και κώμα.

Θεραπεία Διασφαλίστε την ευχέρεια των αναπνευστικών οδών, την οξυγόνωση και τον αερισμό. Η αγωγή αποτελείται από μέτρα για την άρση της απορρόφησης (όπως πλύση στομάχου εάν διενεργηθεί σύντομα μετά την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ή την χορήγηση ενεργού άνθρακα σε συνδυασμό μεθειικό νάτριο) και επιπλέον συμπτωματική αντιμετώπιση. Η πρόκληση εμέτου δεν συνιστάται εάν υπάρχει κίνδυνος αναρρόφησης. Ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η βενλαφαξίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη δεν απομακρύνονται με την αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο γνωστό αντίδοτο για τη βενλαφαξίνη.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Λοιπά αντικαταθλιπτικά
Κώδικας ATC: N06AX16 Η βενλαφαξίνη είναι ένα δομικά νέο αντικαταθλιπτικό που δεν έχει χημικά σχέση με τα τρικυκλικά, τα τετρακυκλικά ή τα άλλα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Οι προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βενλαφαξίνη και ο κύριος μεταβολίτης της, η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη, είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαξίνη επίσης είναι ασθενής αναστολέας της επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης. Οι έρευνες που διενεργήθηκαν σε ζώα έδειξαν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορούν να μειώσουν την ανταπόκριση των β-νοραδρενεργικών υποδοχέων μετά από χρόνια χορήγηση. Αντιθέτως, η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μείωσαν την ανταπόκριση των β-νοραδρενεργικών υποδοχέων μετά από μεγάλη (απλή δόση) χορήγηση καθώς και από χρόνια χορήγηση. Η κλινική σημασία της δράσης αυτής δεν είναι ακόμη γνωστή. Η βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της φαίνονται να είναι ισοδύναμοι αναφορικά με τη γενική δράση τους επί της νευροδιαβιβαστικής επαναπρόσληψης. Σε εργαστηριακά ποντίκια, η βενλαφαξίνη δεν είχε ουσιαστικά ουδεμία συγγένεια με *in vitro* μουςκαρινικό χολινεργικό υποδοχέα, και υποδοχείς H₁-ισταμίνης ή α₁. Η βενλαφαξίνη δεν έχει οποιαδήποτε ανασταλτική δράση της MAO.

Επεισόδια μείζονος κατάθλιψης: Σε μια κλινική μελέτη, εξωτερικοί ασθενείς (με ιστορικό υποτροπιάζουσας κατάθλιψης που ανταποκρίθηκαν στη βενλαφαξίνη εντός 8 εβδομάδων και διατήρησαν τη βελτίωση κατά τη διάρκεια αρχικής εξάμηνης φάσης αγωγής ανοικτής επισήμανσης) ορίστηκαν τυχαία μεταξύ θεραπείας συντήρησης με βενλαφαξίνη και ψευδοφάρμακου για 12 μήνες. Σε πολύ σημαντικό βαθμό πολύ

λιγότεροι ασθενείς που λάμβαναν βενλαφαξίνη παρουσίασαν κάποια υποτροπή καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν το ψευδοφάρμακο (*placebo*).

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης ως αγωγή για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή βεβαιώθηκε σε δύο έρευνες διάρκειας 8 εβδομάδων, ελεγχόμενες από ψευδοφάρμακο με προκαθορισμένη δόση σε ενήλικες εξωτερικούς ασθενείς που ικανοποιούσαν τα κριτήρια DSM-IV για γενικευμένη αγχώδη διαταραχή. Οι δόσεις ποίκιλαν από 37.5 mg έως 225 mg ημερησίως.

Κοινωνική αγχώδης διαταραχή (κοινωνική φοβία) Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης έχει διερευνηθεί σε ασθενείς που ικανοποιούσαν τα κριτήρια DSM-IV για την κοινωνική αγχώδη διαταραχή. Σε τέσσερις διπλά τυφλές έρευνες, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων, η βενλαφαξίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το ψευδοφάρμακο στην Κλίμακα Κοινωνικού Άγχους Liebowitz. Οι δόσεις κυμαίνονταν από 75 mg έως 225 mg ημερησίως.

Διαταραχές πανικού Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης έχει εκτιμηθεί σε τέσσερις διπλά τυφλές πολυκεντρικές έρευνες, ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο, διάρκειας 10 έως 12 εβδομάδων, οι οποίες διενεργήθηκαν σε ενήλικες εξωτερικούς ασθενείς που ικανοποιούσαν τα κριτήρια DSM-IV για διαταραχές πανικού, που είτε υπέφεραν από αγοραφοβία είτε όχι. Οι ασθενείς χορηγήθηκαν με δόσεις που κυμαίνονταν από 75 έως 225 mg ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε σε δύο από τις τέσσερις έρευνες. Σε μία από τις έρευνες αυτές, ένα ποσοστό 58 % των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με βενλαφαξίνη ήταν ελεύθεροι από προσβολές πανικού σε σύγκριση με το ποσοστό 34 % που έλαβαν αγωγή με ψευδοφάρμακο. Σε μια δεύτερη έρευνα, τα ποσοστά αυτά ήταν 67% για την ομάδα της βενλαφαξίνης και 47 % για την ομάδα του ψευδοφάρμακου. Σε μία μακροχρόνια έρευνα, ενήλικες εξωτερικοί ασθενείς που ικανοποιούσαν τα κριτήρια DSM-IV για διαταραχές πανικού και οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στην βενλαφαξίνη (με δόσεις 75 έως 225 mg ημερησίως) κατά την ανοικτή φάση διάρκειας 12 εβδομάδων ορίστηκαν τυχαία είτε για συνεχιζόμενη αγωγή με την ίδια δόση βενλαφαξίνης είτε για μετάβαση σε ψευδοφάρμακο, ούτως ώστε ο ασθενής να υποβάλλεται σε παρατήρηση για σημεία υποτροπής κατά τη διπλά τυφλή φάση διάρκειας 6 μηνών. Η υποτροπή κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης ορίστηκε ως δύο ή περισσότερες προσβολές πανικού με όλα τα συνοδά συμπτώματα σε εβδομαδιαία βάση για δύο διαδοχικές εβδομάδες ή η διακοπή της αγωγής λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας. Η επίτευξη της υποτροπής κατά τη διάρκεια των επακόλουθων 6 μηνών ήταν κατά πολύ χαμηλότερη σε ασθενείς που συνέχιζαν να λαμβάνουν αγωγή βενλαφαξίνης (75, 150 ή 225 mg ημερησίως) όταν συγκρίθηκαν με το ψευδοφάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση Η βενλαφαξίνη απορροφάται σχεδόν πλήρως και υποβάλλεται σε εκτενή μεταβολισμό, όπου σχηματίζεται ο ενεργός μεταβολίτης, η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαξίνης, κατά τη χορήγησή της ως κάψουλα παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι η ίδια με αυτή της μορφής άμεσης αποδέσμευσης, δηλαδή περί τα 40 έως 45 %. Μετά τη χορήγηση ίσων ημερησίων δόσεων της βενλαφαξίνης (είτε σε μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης δις ημερησίως ή σε κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως), η AUC της βενλαφαξίνης καθώς και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης ήταν η αυτή. Μετά τη χορήγηση της κάψουλας παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 6 έως 9 ωρών περίπου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαξίνης ήταν χαμηλότερες και η διακύμανση στις συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν κατά λίγο χαμηλότερη από ό,τι μετά τη χορήγηση της μορφής άμεσης αποδέσμευσης.

Διανομή Η βενλαφαξίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη ήταν περίπου 27 % και 30 % προσδεμένοι στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Μεταβολισμός Μετά την απορρόφηση, η βενλαφαξίνη υποβάλλεται σε εκτεταμένο προ-συστημικό μεταβολισμό στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης της βενλαφαξίνης είναι η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη. Ωστόσο, η βενλαφαξίνη επίσης μεταβολίζεται σε Ν-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη, σε Ν-δισδεσμεθυλοβενλαφαξίνη και άλλους ελάσσονες μεταβολίτες. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι ο σχηματισμός της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης καταλύεται από CYP2D6 και ότι ο σχηματισμός της Ν-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης καταλύεται από CYP3A3/4. Ο μεταβολισμός με τη μεσολάβηση του CYP2D6 δεν έχει σχέση αναφορικά με δοσολογίες βενλαφαξίνης για ανεπαρκείς και επαρκείς μεταβολίτες. Και στις δύο ομάδες η συνολική έκθεση σε ενεργές ουσίες (τη βενλαφαξίνη και την Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη) ήταν η ίδια.

Έκκριση Η βενλαφαξίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη εκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Ένα ποσοστό περί τα 87 % μιας απλής δόσης της βενλαφαξίνης ανακτάται στα ούρα εντός 48 ωρών ως αναλλοίωτη βενλαφαξίνη, μη συζυγή Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη, συζυγή Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη ή άλλους ελάσσονες μεταβολίτες.

Επαναληπτικές δόσεις Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση από στόματος, οι συγκεντρώσεις σταθεράς κατάστασης της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης επιτεύχθηκαν εντός 3 ημερών. Με σε ένα πεδίο δόσεων 75 έως 450 mg ημερησίως, η βενλαφαξίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνη επέδειξαν γραμμική κινητική. Δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε μη αναμενόμενη συγκέντρωση της βενλαφαξίνης ή της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης κατά τη διάρκεια της χρόνιας χρήσης από υγιείς εθελοντές.

Ven-fax, θεραπεία για την ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ και το ΑΓΧΟΣ

Αλληλεπίδραση με τροφή και ειδικές ομάδες ασθενών. Η χορήγηση της βενλαφαξίνης με το φαγητό δεν είχε επίδραση στην απορρόφηση της βενλαφαξίνης ή τον επακόλουθο σχηματισμό της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης. Το φύλο και η ηλικία δεν είχαν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης. Σε ασθενείς πάνω από την ηλικία των 60 ετών, παρατηρήθηκε μια μείωση της τάξης του 20 % στην κάθαρση της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης. Αυτό πιθανόν επήλθε από τη δυσλειτουργία των νεφρών που συνήθως χαρακτηρίζει άτομα προχωρημένης ηλικίας. Σε μερικούς ασθενείς με αντισταθμισμένη κίρρωση του ήπατος, η φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης μεταβλήθηκαν σημαντικά. Μια μείωση στον μεταβολισμό της βενλαφαξίνης και την αποβολή της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης επέφεραν υψηλότερες συγκεντρώσεις βενλαφαξίνης και Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης στο πλάσμα. Σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική κάθαρση της βενλαφαξίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαξίνης μειώθηκε και ο χρόνος ημιζωής παρατάθηκε. Η μείωση σε συνολική κάθαρση ήταν περισσότερο έντονη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml ανά λεπτό.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας της βενλαφαξίνης, κυριάρχησαν οι επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η βενλαφαξίνη και κύριος μεταβολίτης της στους ανθρώπους δεν έδειξε μεταλλακτικότητα σε ένα ευρύ πεδίο δοκιμών *in vitro* και *in vivo*. Μακροχρόνιες μελέτες με βενλαφαξίνη σε εργαστηριακά ποντίκια δεν αποκάλυψαν στοιχεία καρκινογένεσης. Σε μελέτες της αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ποντίκια και λαγούς, δεν παρατηρήθηκαν τερατογενή φαινόμενα αλλά μόνο εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε ποντίκια. Η μείωση σε εμβρυϊκό βάρος και αύξηση σε θνησιγένεια και θνησιμότητα νεοσσών εντοπίστηκαν σε επίπεδα δόσεων λίγο πάνω από τη μέγιστη ημερήσια δόση για ανθρώπους. Παρατηρήθηκε μερική αναστολή των καρδιακών διόδων νατρίου *in vitro* σε απειροελάχιστες συγκεντρώσεις. Η σύνδεση με την επιτέλεση της αρρυθμίας και κοιλιακής μαρμαρυγής μετά την υπερβολική δόση ή την αναστολή του μεταβολισμού της βενλαφαξίνης παρέμεινε ασαφής.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κατάλογος των εκδόχων

(στα σκευάσματα ισχύος 75 mg) Περιεχόμενα της κάψουλας Σφαιρίδια σάκχαρης (περιέχει σακχαρόζη) Αιθυλοκυτταρίνη (E 462) Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη Υπρομελλόζη (E 464) Τάλκης (E 553b) Σεβακικό διβουτύλιο

Ελαϊκό οξύ Πυριτικός ανυδρίτης (κολλοειδές) Το κέλυφος της κάψουλας Ζελατίνη Λαουροθεικό νάτριο. Χρωστικές: Πορτοκαλόχρουν κίτρινο (Orange yellow S) (E 110) Κίτρινη κινολίνη (E 104) Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)

(στα σκευάσματα ισχύος 150 mg) Περιεχόμενα της κάψουλας Σφαιρίδια σάκχαρης (περιέχει σακχαρόζη) Αιθυλοκυτταρίνη (E 462) Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη Υπρομελλόζη (E 464) Τάλκης (E 553b) Σεβακικό διβουτύλιο Ελαϊκό οξύ Πυριτικός ανυδρίτης (κολλοειδές) Το κέλυφος της κάψουλας Ζελατίνη Λαουροθεικό νάτριο. Χρωστικές: Κίτρινο (Sunset yellow FCF) (E 110) Κίτρινη κινολίνη (E 104) Μπλε V (Patent Blue V) (E 131) Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες Δεν αφορούν το παρόν σκεύασμα

6.3 Χρόνος φύλαξης 3 έτη

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη Το παρόν φαρμακευτικό σκεύασμα δεν απαιτεί οποιοσδήποτε ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και περιεχόμενα της συσκευασίας Στις καρτέλες των blisters PVC και αλουμινίου συσκευάζονται 20, 28, 30, 50, 98 και 100 κάψουλες.

Στα φιαλίδια πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) συσκευάζονται 50 και 100 κάψουλες με βιδωτό καπάκι πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) και ένα φάκελο πυριτικού ανυδρίτη (ως αποξηραντικού).

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη των ως άνω συσκευασιών.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ/ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ NEWRON PHARMACEUTICAL LTD Λεωφ. Ακροπόλεως 66, 2012 Στρόβολος Λευκωσίας, Κύπρος

Τοπικός Αντιπρόσωπος NEWRON PHARMACEUTICAL LTD Λεωφ. Κηφισίας 352, 15233 Χαλάνδρι, Αθήνα Ελλάδα

ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ 75mg/cap: 84136/10/17-2-11 150mg/cap: 84134/10/17-2-11

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗ ΑΔΕΙΑΣ 75mg/cap: 28196/30-4-2008 150mg/cap: 28197/30-4-2008 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 15-5-2009

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:

Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρατε:

- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα N
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα