



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPREVIX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει Υδροχλωρική βενλαφαξίνη που αντιστοιχεί σε 37.5 mg, 75 mg ή σε 150 mg βενλαφαξίνης

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Το DEPREVIX ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των μορφών της κατάθλιψης,
- Το DEPREVIX ενδείκνυται για την πρόληψη των υποτροπών της κατάθλιψης ή για την πρόληψη της επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η λήψη του DEPREVIX με το φαγητό. Κάθε δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με τη βοήθεια υγρού. Το δισκίο δεν πρέπει να διαιρείται, να θρυμματίζεται ή να τοποθετείται μέσα στο νερό. Το DEPREVIX πρέπει να χορηγείται μια φορά ημερησίως, την ίδια ώρα περίπου το πρωί ή το βράδυ.

Κατάθλιψη

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του DEPREVIX είναι 75mg, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως. Όταν απαιτείται, η δοσολογία του DEPREVIX μπορεί να αυξηθεί κατά 75mg/ ημέρα. Αν χρειάζεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 225mg/ ημέρα σε ασθενείς που πάσχουν από μετρίου βαθμού κατάθλιψη. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων περίπου ή περισσότερο, και όχι μικρότερα των 4 ημερών.

Εάν η ανταπόκριση στο φάρμακο είναι ικανοποιητική, η ίδια δόση πρέπει να διατηρηθεί για 4 εβδομάδες τουλάχιστον. Στη συνέχεια μπορεί σταδιακά να μειωθεί, για παράδειγμα στο ήμισυ, εκτός εάν επαναληφθούν τα συμπτώματα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να είναι ελεύθερος συμπτωμάτων για 4-6 μήνες. Στη συνέχεια η θεραπεία θα πρέπει βαθμιαία να διακοπεί.

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

Ταχεία έναρξη δράσης:

Όταν είναι επιθυμητή η ταχεία έναρξη δράσης του φαρμάκου, π.χ. σε σοβαρή κατάθλιψη ή σε ενδοноσοκομειακούς ασθενείς, η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι 150 mg την ημέρα.



Η ημερήσια δοσολογία πρέπει κατόπιν να αυξάνεται κατά 75 mg, σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 ημερών, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή ανταπόκριση. Στη συνέχεια η δόση πρέπει να ελαττωθεί σταδιακά έως τη συνήθη δοσολογία που συμφωνεί με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενή. Η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία είναι 225 mg την ημέρα.

Συντήρηση / Συνέχιση / Μακροχρόνια θεραπεία

Κατάθλιψη

Είναι γενικά παραδεκτό ότι στα οξεία επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτείται η συνέχιση της φαρμακευτικής θεραπείας για αρκετούς μήνες. Η βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχει φανεί αποτελεσματική κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας έως 12 μήνες.

Πρόληψη υποτροπών & επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης

Συνήθως η δοσολογία για την πρόληψη της υποτροπής ή την πρόληψη της επανεμφάνισης ενός νέου επεισοδίου είναι παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται κατά την αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά για να εκτιμάται το όφελος της μακροχρόνιας θεραπείας.

Ο γιατρός θα πρέπει να επανεκτιμά περιοδικά την ωφέλεια της μακροχρόνιας θεραπείας με DEPREVIX για κάθε ασθενή.

Διακοπή της χορήγησης του DEPREVIX

Συνιστάται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαξίνη. Εάν η βενλαφαξίνη έχει χορηγηθεί για περισσότερο από 6 εβδομάδες, συνιστάται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας για περίοδο τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Σε κλινικές μελέτες με βενλαφαξίνη (ελεγχόμενης αποδέσμευσης), η βαθμιαία μείωση της δοσολογίας επιτεύχθηκε με μείωση της καθημερινής δόσης κατά 75 mg ανά διαστήματα μιας εβδομάδας. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη βαθμιαία μείωση της δοσολογίας μέχρι τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από τη δοσολογία, τη διάρκεια της θεραπείας και τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ασθενείς με Νεφρική ή Ηπατική Ανεπάρκεια

Ασθενείς με νεφρική ή και ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν μικρότερες δόσεις βενλαφαξίνης. Ίσως χρειαστεί η έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς να γίνει με βενλαφαξίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Η ολική ημερήσια δόση βενλαφαξίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 25% έως 50% σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με βαθμό σπειραματικής διήθησης 10 έως 70 ml/min. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση πρέπει να μειωθεί η ημερήσια δόση κατά 50% και η χορήγηση να γίνεται μετά το πέρας της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να μειωθεί η ολική ημερήσια δοσολογία κατά 50%. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί μείωση μεγαλύτερη του 50%.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή στη συνήθη δοσολογία για τους υπερήλικες εξαιτίας της ηλικίας τους και μόνο. Κατά την εξατομίκευση της δοσολογίας, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αύξηση των δόσεων.

Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε άτομα κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί και για αυτό δεν συνιστάται η χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Το DEPREVIX αντενδεικνύεται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αυτό.

Αντενδεικνύεται η παράλληλη χορήγηση αναστολέων της MAO (monoamine oxidase) (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Αναστολείς MAO

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, μερικές από τις οποίες ήταν σοβαρές, όταν η θεραπεία βενλαφαζίνης άρχισε λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MAO ή όταν η χορήγηση των αναστολέων MAO άρχισε λίγο μετά τη διακοπή της βενλαφαζίνης. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται τρόμος, κλονικοί σπασμοί, εφίδρωση, ναυτία, έμετος, εξάψεις, ζάλη, υπερθερμία με χαρακτηριστικά ομοιάζοντα με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, επιληπτικές κρίσεις και θάνατος. Κατά την παράλληλη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) και αναστολέων MAO έχουν αναφερθεί υπερθερμία, ακαμψία, κλονικοί σπασμοί, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος πιθανόν με ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης περιλαμβανόμενης υπερβολικής ανησυχίας που εξελίσσεται σε παραλήρημα και κώμα, καθώς και εκδηλώσεις που μοιάζουν με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Με την παράλληλη χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αναστολέων MAO έχουν αναφερθεί σοβαρή υπερθερμία και επιληπτικές κρίσεις ορισμένες φορές θανατηφόρες. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις αντιδράσεις καθώς και τις σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αλληλεπιδράσεις, που έχουν αναφερθεί με την παράλληλη ή την επακόλουθη χορήγηση αναστολέων MAO και άλλων αντικαταθλιπτικών με φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες της βενλαφαζίνης, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το DEPREVIX σε συνδυασμό με αναστολείς MAO ή εντός 14 ημερών μετά τη διακοπή θεραπείας με αναστολείς MAO. Πρέπει να παρέλθουν 7 ημέρες τουλάχιστον μετά τη διακοπή του DEPREVIX πριν αρχίσει η χορήγηση ενός αναστολέα MAO.

Οι παραπάνω συστάσεις σχετικά με το διάστημα ανάμεσα στη διακοπή της θεραπείας με κάποιον αναστολέα MAO και την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη βασίζονται σε εκτιμήσεις με τους μη αναστρέψιμους αναστολείς MAO. Ο απαραίτητος χρόνος ανάμεσα στη διακοπή του αναστρέψιμου αναστολέα MAO moclobemide, και στην έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη μπορεί να είναι μικρότερος από 14 ημέρες. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω για τους αναστολείς MAO, πρέπει να εξασφαλίζεται μια ικανοποιητική περίοδος έκπλυσης όταν ο ασθενής αλλάζει από moclobemide σε βενλαφαζίνη. Για την αξιολόγηση της κατάλληλης περιόδου έκπλυσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι φαρμακολογικές ιδιότητες της moclobemide και η κλινική αξιολόγηση για τον κάθε ασθενή.

Τάσεις αυτοκτονίας

Η πιθανότητα απόπειρας αυτοκτονίας ενυπάρχει σε σημαντικό βαθμό σε σοβαρές μορφές κατάθλιψης και ενδέχεται να υλοποιηθεί από τον ασθενή στο αρχικό στάδιο της θεραπείας όταν, ως συνέπεια της τελευταίας, βελτιώνεται η υποβουλησία του ασθενούς.

Επιπλέον η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να συνδυάζεται με την τακτική παρακολούθηση των ασθενών κατά την αρχική φάση της θεραπείας.

Παράλληλα το φάρμακο θα πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται αρχικά σε ποσότητες τέτοιες που να καλύπτουν τις ανάγκες του ασθενούς μόνο για το διάστημα μέχρι την επόμενη επίσκεψη στον ιατρό. Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σκόπιμης υπέρβασης των θεραπευτικών δόσεων.

Μανία/ Υπομανία

Από την εμπειρία προ της κυκλοφορίας, παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της μανίας ή υπομανίας σε ποσοστό 0,3% των ασθενών με κατάθλιψη που λάμβαναν βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Σε όλες τις μελέτες κατάθλιψης προ της κυκλοφορίας με βενλαφαξίνη, η μανία ή υπομανία εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που ελάμβαναν βενλαφαξίνη. Μανία/ υπομανία αναφέρθηκε σε μικρό ποσοστό των ασθενών με διαταραχές διάθεσης που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαξίνης. Όπως με όλα τα αντικαταθλιπτικά, το DEPREVIX πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας.

Σπασμοί

Σε όλες τις μελέτες κατάθλιψης με βενλαφαξίνη προ της κυκλοφορίας, αναφέρθηκαν σπασμοί σε ποσοστό 0,3% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία βενλαφαξίνης. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν. Σε μελέτες κατάθλιψης δεν εμφανίστηκαν σπασμοί στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Δεν παρατηρήθηκαν σπασμοί σε ασθενείς με κατάθλιψη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Το DEPREVIX, όπως και όλα τα αντικαταθλιπτικά, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Το DEPREVIX πρέπει να διακόπτεται σε όποιον ασθενή παρουσιάσει σπασμούς.

Εξανθήματα

Κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών προ της κυκλοφορίας, το 3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαξίνη εμφάνισε εξάνθημα. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να ειδοποιούν τον γιατρό τους αν εμφανίσουν εξάνθημα, κνίδωση ή κάποιο άλλο σχετικό αλλεργικό φαινόμενο.

Φαρμακευτική εξάρτηση/ Απόσυρση

Δεν υπάρχουν έως σήμερα προκλινικές και κλινικές ενδείξεις ότι οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) προκαλούν εξάρτηση.

Ωστόσο, όσον αφορά στην απόσυρση, η απότομη διακοπή της χορήγησης των φαρμάκων αυτών μπορεί να προκαλέσει ορισμένα συμπτώματα (ζάλη, παραισθησίες, κεφαλαλγία, ναυτία, άγχος), που όμως είναι ήπια και παροδικά. Για αυτό το λόγο, με εξαίρεση την φλουοξετίνη, συνιστάται η διακοπή της φαρμακευτικής ουσίας να γίνεται προοδευτικά και πάντοτε σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού.

Σε γενικές όμως γραμμές, επειδή είναι δύσκολο να προβλεφθεί ακριβώς από πειραματικά δεδομένα η εξατομικευμένη αντίδραση του ασθενούς σε φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, θα πρέπει τα φάρμακα αυτά να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα με ιστορικό κατάχρησης ψυχοφαρμάκων.

Νεφροί/ Ήπαρ

Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια ή κίρρωση του ήπατος, η κάθαρση της βενλαφαξίνης και του ενεργού μεταβολίτη της μειώθηκε, παρατείνοντας έτσι την ημιπερίοδο

χρήσης αυτών των ουσιών. Το DEPREVIX, όπως όλα τα αντικαταθλιπτικά, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και μία μικρότερη δόση ίσως είναι αναγκαία.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν πολύ σπάνιες σποραδικές αναφορές του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) σε ασθενείς με υποογκαιμία, ή αφυδατωμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων και εκείνων που λαμβάνουν διουρητικά. Μολονότι τα περιστατικά που αναφέρθηκαν συνέβησαν συμπτωματικά με τη χρήση βενλαφαζίνης, η σχέση της θεραπείας με βενλαφαζίνη δεν είναι γνωστή.

Σπάνιες περιπτώσεις υπονατρίαμίας έχουν αναφερθεί με αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένων, συνήθως σε ασθενείς με υποογκαιμία, ή αφυδατωμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων και εκείνων που λαμβάνουν διουρητικά. Σπάνιες περιπτώσεις υπονατρίαμίας έχουν επίσης αναφερθεί με τη βενλαφαζίνη, συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς, η οποία οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου.

Αιμορραγικές εκδηλώσεις

Συνιστάται να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι συγχρόνως με τη βενλαφαζίνη λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (πχ. ΜΣΑΦ, ακετυλοσαλικυλικά, τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη) ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο της αιμορραγίας. Καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας δέρματος και βλεννογόνων μπορεί να αυξηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη, όπως και με τους άλλους SSRIs, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση σε αυτά τα σημεία.

Προσοχή επίσης συνίσταται και για ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών καταστάσεων γενικότερα.

Εμφραγμα μυοκαρδίου

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.

Υπέρταση

Σε μερικούς ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν βενλαφαζίνη αναφέρθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη.

Μεταβολές στο ΗΚΓ

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

Απαιτείται όμως ιδιαίτερη προσοχή όταν η βενλαφαζίνη χορηγείται σε ασθενείς με ανωμαλίες στο ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένης της προϋπάρχουσας επιμήκυνσης του QT διαστήματος.

Καρδιακή συχνότητα

Μπορεί να συμβεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις. Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα που μπορεί να επιδεινωθούν από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Μυδρίαση

Μπορεί να προκληθεί μυδρίαση που να σχετίζεται με τη βενλαφαξίνη. Συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή οι ασθενείς με κίνδυνο οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Μεταβολές όρεξης- σωματικού βάρους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαξίνη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, περιλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαξίνης και φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας δεν συνιστάται. Η υδροχλωρική βενλαφαξίνη δεν ενδείκνυται για μείωση σωματικού βάρους είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα.

Αύξηση επιπέδων χοληστερόλης στον ορό

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς MAO

Η παράλληλη χρήση του DEPREVIX σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MAO αντενδείκνυται (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις & Προφυλάξεις κατά την χρήση).

Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ

Βάσει του γνωστού μηχανισμού δράσης της βενλαφαξίνης και της πιθανότητας εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται βενλαφαξίνη με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν το σύστημα σεροτονεργικού νευροδιαβιβαστή (όπως τριπτάνες, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή λίθιο).

Διαζεπάμη

Η διαζεπάμη δεν φαίνεται να επιδρά στη φαρμακοκινητική εικόνα είτε της βενλαφαξίνης είτε της O- desmethylvenlafaxine (ODV). Η βενλαφαξίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διαζεπάμης και του ενεργού μεταβολίτη της, της desmethyldiazepam.

Η χορήγηση της βενλαφαξίνης δεν επηρέασε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που επιφέρει η διαζεπάμη.

Λίθιο

Η φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της O- desmethylvenlafaxine (ODV) σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν επηρεάζονται όταν συγχορηγείται λίθιο. Η βενλαφαξίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εικόνα του λιθίου (βλέπε επίσης «Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ»).

Ινδιναβίρη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη με ινδιναβίρη έδειξε 28% μείωση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) και 36% μείωση της C_{max} για την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη δεν επηρέασε τη

φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της O- desmethylvenlafaxine. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Αλοπεριδόλη

Η βενλαφαξίνη χορηγούμενη σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης μείωσε την ολική κάθαρση της από στόματος δόσης της αλοπεριδόλης κατά 42% και επέφερε μια αύξηση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της αλοπεριδόλης κατά 70%.

Επιπλέον, η C_{max} της αλοπεριδόλης αυξήθηκε κατά 88% όταν χορηγήθηκε παράλληλα με βενλαφαξίνη, αλλά ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της αλοπεριδόλης δεν μεταβλήθηκε. Ο μηχανισμός που εξηγεί αυτά τα ευρήματα δεν είναι γνωστός. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις συγχορήγησης βενλαφαξίνης και αλοπεριδόλης.

Σιμετιδίνη

Η σιμετιδίνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ανέστειλε τον μεταβολισμό πρώτης διόδου της βενλαφαξίνης αλλά δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στο σχηματισμό ή την απέκκριση της ODV, που εμφανίζεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες στη συστηματική κυκλοφορία. Έτσι δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δοσολογίας όταν το DEPREVIX χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη. Στους περισσότερους ασθενείς αναμένεται μικρή μόνο αύξηση της συνολικής φαρμακολογικής δράσης της βενλαφαξίνης και της ODV.

Όμως σε ηλικιωμένους, σε υπερτασικούς ή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ήπατος, η αλληλεπίδραση από τη συγχορήγηση του DEPREVIX με σιμετιδίνη δεν είναι γνωστή και μπορεί να είναι εντονότερη, συνεπώς γι' αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση.

Αιθανόλη

Η φαρμακοκινητική εικόνα της βενλαφαξίνης, ODV και της αιθανόλης δεν μεταβλήθηκαν όταν χορηγήθηκαν από κοινού αιθανόλη (0,5g/kg μία φορά ημερησίως) και βενλαφαξίνη σε υγιείς εθελοντές.

Η χορήγηση βενλαφαξίνης σε σταθερό δοσολογικό σχήμα δεν ενίσχυσε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που προκαλούσε η αιθανόλη στα ίδια άτομα/πότες, όταν δεν ελάμβαναν βενλαφαξίνη. Παρόλα αυτά, όπως με όλα τα φάρμακα που επενεργούν στο ΚΝΣ, συνιστάται να μη γίνεται κατανάλωση αλκοόλ από άτομα που βρίσκονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη.

Ρισπεριδόνη

Η βενλαφαξίνη προκάλεσε αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της ρισπεριδόνης κατά 32% αλλά δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ολικής δραστικής ουσίας (ρισπεριδόνη και 9- hydroxyrisperidone). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Ιμιπραμίνη

Η βενλαφαξίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ιμιπραμίνης και της 2-OH- imipramine.

Όμως η AUC, C_{max} , και C_{min} της desipramine αυξήθηκαν περίπου κατά 35% παρουσία της βενλαφαξίνης. Οι AUCs της 2-OH-desipramine αυξήθηκαν τουλάχιστον κατά 2,5 φορές με 37,5mg βενλαφαξίνης χορηγούμενα κάθε 12 ώρες και 4,5 φορές με 75mg χορηγούμενα κάθε 12 ώρες. Η ιμιπραμίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της ODV. Τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία βενλαφαξίνης και ιμιπραμίνης. Η κλινική σημασία των αυξημένων επιπέδων της 2-OH-desipramine είναι άγνωστη.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450

In vitro και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η βενλαφαξίνη είναι σχετικά ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η φαρμακοκινητική όμως εικόνα της βενλαφαξίνης στα άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα έναν αναστολέα CYP2D6 δεν θα είναι σημαντικά διαφορετική συγκριτικά με την φαρμακοκινητική της εικόνα στα άτομα με φτωχό μεταβολισμό CYP2D6 (βλέπε ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ), συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Η βενλαφαξίνη δεν ανέστειλε τα CYP3A4, CYP1A2 και CYP2C9 *in vitro*. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε *in vivo* μελέτες με τις ακόλουθες ουσίες: αλπραζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), καφεΐνη (υπόστρωμα του CYP1A2), τερφεναδίνη (υπόστρωμα του CYP3A4), καρβαμαζεπίνη (υπόστρωμα του CYP3A4), διαζεπάμη (υπόστρωμα του CYP3A4 και του CYP2C19) και CYP2C9.

Καθώς δεν έχουν μελετηθεί οι αλληλεπιδράσεις κατά την παράλληλη λήψη αναστολέων και των δύο μεταβολικών οδών (CYP2D6 και CYP3A4) και βενλαφαξίνης, δεν συνιστάται τέτοια παράλληλη λήψη αναστολέων και των δυο μεταβολικών οδών.

Φάρμακα που δεσμεύονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Η βενλαφαξίνη και η ODV είναι δεσμευμένες κατά 27% και 30% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, και έτσι, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις εξαιτίας της δέσμευσης των πρωτεϊνών με το DEPREVIX και τον κύριο ενεργό μεταβολίτη του.

Άλλα στοιχεία αλληλεπιδράσεων

Από την αναδρομική ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λάμβαναν βενλαφαξίνη μαζί με αντιϋπερτασικούς ή υπογλυκαιμικούς παράγοντες σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρξαν ενδείξεις ασυμβατότητας μεταξύ της βενλαφαξίνης και αντιϋπερτασικών ή υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Δεν έχουν γίνει κλινικές έρευνες για την εκτίμηση του οφέλους από τη συνδυασμένη χρήση της βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης με ένα άλλο αντικαταθλιπτικό.

Δεν έχει εκτιμηθεί το όφελος από το συνδυασμό βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης και θεραπείας ηλεκτροσόκ.

Έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα της κλοζαπίνης μετά τη χορήγηση βενλαφαξίνης, τα οποία προσωρινά συσχετίστηκαν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σπασμών.

Βαρφαρίνη

Μπορεί να ενισχυθεί η αντιπηκτική δράση μετά την προσθήκη βενλαφαξίνης στο θεραπευτικό σχήμα με βαρφαρίνη.

Φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Η σύγχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ΜΣΑΦ, ακετυλοσαλικυλικά, τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη) ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση αυξάνουν τον κίνδυνο εμφανίσεως αιμορραγιών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Σε μία μελέτη τερατογένεσης σε αρουραίους, χορηγήθηκε βενλαφαξίνη από στόματος σε δοσολογίες μέχρι 80 mg/kg/ημέρα (περίπου 11 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Στη δόση των 80 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα χαρακτηριζόμενη από καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Το γεγονός αυτό πιθανόν να σχετίζεται με τοξικότητα της μητέρας σε αυτό το επίπεδο δόσης. Δεν υπήρξε επίδραση από καμία δοσολογία στην επιβίωση του εμβρύου και τη μορφολογική του ανάπτυξη. Σε μια άλλη μελέτη τερατογένεσης, δόθηκαν σε κουνέλια ποσότητες βενλαφαξίνης που έφταναν τα 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 12 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Οι ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας, βάσει απορρόφησης και αποβολής του εμβρύου, αυξήθηκαν ελαφρά στη δοσολογία των 90 mg/kg/ημέρα.

Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να συσχετισθούν με τοξικότητα της μητέρας. Κανένα αποτέλεσμα τερατογένεσης σχετιζόμενο με τη βενλαφαξίνη δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τα δύο είδη και σε καμία δοσολογία. Η ασφάλεια χρήσης της βενλαφαξίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν είναι τεκμηριωμένη. Δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση ή τη γαλουχία εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Θα πρέπει να δοθεί συμβουλή στους ασθενείς να ειδοποιήσουν το γιατρό τους όταν μείνουν έγκυες ή όταν προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Χρήση κατά την γαλουχία

Σε προκλινικές μελέτες βρέθηκε ότι η βενλαφαξίνη και η ODV περνούν στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Έχει αναφερθεί ότι η βενλαφαξίνη και η ODV απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των ενδεχομένων ανεπιθύμητων ενεργειών της βενλαφαξίνης σε μωρά που θηλάζουν, πρέπει να αποφασίζεται αν θα σταματήσει ο θηλασμός, ή θα διακοπεί η βενλαφαξίνη, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα της βενλαφαξίνης για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αν και έχει δειχθεί ότι η βενλαφαξίνη δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία, την αντίληψη ή την πολύπλοκη λειτουργία της συμπεριφοράς σε υγιείς εθελοντές, οποιοδήποτε ψυχοφάρμακο μπορεί να βλάψει την κρίση, τη σκέψη, ή την κινητική δεξιότητα. Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι πριν οδηγήσουν επικίνδυνα μηχανήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκινήτων, θα πρέπει να είναι βέβαιοι ότι η φαρμακευτική αγωγή με βενλαφαξίνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα πολλών από τις συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτάται από τη δόση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μειώνονται σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας.

Τα περιστατικά ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα ανά σύστημα του οργανισμού και με φθίνουσα συχνότητα βάσει των παρακάτω κατηγοριών (συχνότητα κατά CIOMS):

Συχνές : $\geq 1\%$

Μη συχνές: $\geq 0.1\%$ και $< 1\%$

Σπάνιες : $\geq 0.01\%$ και $< 0,1\%$

Πολύ σπάνιες : $< 0.01\%$



Σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σώμα ως Σύνολο

Συχνές:	Αίσθημα αδυναμίας / κόπωση, κοιλιακός πόνος, τυχαίος τραυματισμός, πόνος στην πλάτη, θωρακικό άλγος, ρίγη, πυρετός, συμπτώματα κρυολογήματος, πονοκέφαλος, λοίμωξη, πόνος στο λαιμό
Μη συχνές:	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, οίδημα προσώπου, δυσφορία, μονιλίαση, δυσκαμψία του αυχένα, υπερδοσολογία, πόνος στην πύελο, απόπειρα αυτοκτονίας, σύνδρομο στέρησης
Σπάνιες:	Δυσσοσμία σώματος, κυτταρίτιδα, δυσσοσμία του στόματος, σκωληκοειδίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Αναφυλαξία

Καρδιαγγειακό*

Συχνές:	Υπέρταση, αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάψεις), ημικρανία, αίσθημα παλμών
Μη συχνές:	Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτική κρίση, ταχυκαρδία, στηθάγχη, αρρυθμία, εκτακτοσυστολές, περιφερική αγγειακή διαταραχή (κυρίως κρύα πόδια ή και κρύα χέρια), θρομβοφλεβίτιδα
Σπάνιες:	Διδυμία, ημισκελικός αποκλεισμός, καρδιαγγειακή νόσος (περιλαμβάνει διαταραχή της μιτροειδούς βαλβίδας και διαταραχές της κυκλοφορίας), νόσος των στεφανιαίων αγγείων, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, φλεβική ανεπάρκεια
Πολύ σπάνιες:	Επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)

Πεπτικό

Συχνές:	Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία, δυσπεψία, ερυγές, μετεωρισμός, αύξηση της όρεξης
Μη συχνές:	Τριγμός των δοντιών, κολίτιδα, δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, γαστρεντερικό έλκος, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, αιμορροΐδες, έλκος στόματος, στοματική μονιλίαση, αιμορραγία από το ορθό, στοματίτιδα
Σπάνιες:	Οισοφαγικοί σπασμοί, αιμορραγία των ούλων, αιματέμεση, σιελόρροια, παρωτίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας
Απροσδιόριστης συχνότητας:	Παγκρεατίτιδα, διάρροια



Αίμα/ Λεμφικό

Μη συχνές:

Εκχύμωση, αιμορραγία των βλεννογόνων, αναιμία, λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια, θρομβοκυτταραιμία

Σπάνιες:

Παρατεταμένος χρόνος ροής αίματος, θρομβοκυτοπενία

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Δυσκρασίες αίματος (περιλαμβάνονται ακκοκιοκυττάρωση, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτοπενία)

Μεταβολισμός/ Διατροφή

Συχνές:

Υπερχοληστεριναιμία (ιδιαίτερα με παρατεταμένη χορήγηση και πιθανόν με υψηλότερες δόσεις), απώλεια σωματικού βάρους, οίδημα

Μη συχνές:

Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υπονατριαιμία, αύξηση βάρους, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποκαλιαίμία, αύξηση της SGOT, αύξηση της SGPT, δίψα

Σπάνιες:

Ηπατίτιδα, σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), χολερυθριναιμία, αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης, ουρική αρθρίτιδα, υπογλυκαιμία

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Αύξηση προλακτίνης

Μυοσκελετικό:

Συχνές:

Αρθραλγία, μυαλγία

Μη συχνές:

Αρθρίτιδα, αρθροπάθεια, πόνος στα οστά, οστεόφυτα, θυλακίτιδα, κράμπες στα πόδια, μυασθένεια, τενοντοθυλακίτιδα

Σπάνιες:

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Ραβδομύλωση

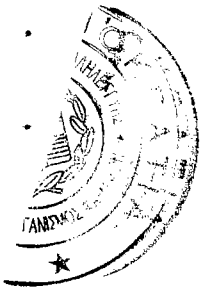
Νευρικό:

Συχνές:

Παράδοξα όνειρα, ελάττωση της libido, ζάλη, ξηροστομία, αυξημένος μυϊκός τόνος, υπερτονία, αϋπνία, νευρικότητα, παραισθησία, καταστολή / υπνηλία, τρόμος, ανησυχία, αμνησία, άγχος, σύγχυση, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, υπαισθησία, τρισμός, ίλιγγος

Μη συχνές:

Απάθεια, παραισθήσεις, μυοκλονία, διαταραχή της ομιλίας, αταξία, περιστοματική παραισθησία, ευφορία, εχθρικότητα, υπεραισθησία, υπερκινησία, υποτονία,



Σπάνιες:

έλλειψη συντονισμού των κινήσεων, μανιακή αντίδραση, νευραλγία, νευροπάθεια, παρανοϊκή αντίδραση, εμβροντησία, νευρική σύσπαση του προσώπου

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Σπασμοί, μανιακό επεισόδιο, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS), σεροτονινεργικό σύνδρομο, διαταραχή του βαδίσματος, ακαθησία, αφασία, παράλυση του προσωπικού νεύρου, δυσκολίες στο συντονισμό κινήσεων, υποκινησία, απώλεια συνείδησης, νυσταγμός, ψυχωτική κατάθλιψη, μείωση των αντανακλαστικών, αύξηση των αντανακλαστικών, ιδεασμός αυτοκαταστροφής

Διέγερση, παραλήρημα, εξωπυραμιδικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων δυστονίας και δυσκινησίας), όψιμη δυσκινησία, εγκεφαλική αιμορραγία

Αναπνευστικό:

Συχνές:

Χασμουρητό, βρογχίτιδα, αύξηση του βήχα, δύσπνοια, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρινοκολπίτιδα,

Μη συχνές:

Άσθμα, πνευμονική συμφόρηση, ρινορραγία, υπεραερισμός, λαρυγγισμός, λαρυγγίτιδα, πνευμονία, μεταβολή της φωνής

Σπάνιες:

Λόξυγγας, υποαερισμός, υποξία, πλευρίτιδα, νυκτερινή άπνοια, αύξηση των πτυέλων

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Πνευμονική ηωσινοφιλία

Δέρμα και τα εξαρτήματά του:

Συχνές:

Αυξημένη εφίδρωση (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων), κνησμός

Μη συχνές:

Εξάνθημα, αλωπεκία, ακμή, εύθραυστα νύχια, δερματίτιδα εξ' επαφής, ξηροδερμία, έκζεμα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ψωρίαση, υπερτροφία δέρματος, κνίδωση

Σπάνιες:

Οζώδες ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, λειχνοειδής δερματίτιδα, πετεχειώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, αποχρωματισμός του δέρματος, ραβδώσεις του δέρματος, φυσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθημα

Πολύ σπάνιες:

Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens – Johnson

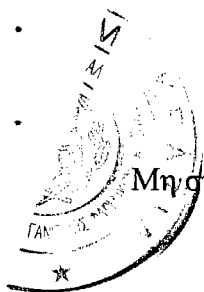
Απροσδιόριστης συχνότητας:

Κνησμός

Αισθητηριακό:

Συχνές:

Διαταραχή στην προσαρμογή, μυδρίαση, διαταραχές όρασης, διαταραχή του συντονισμού



Μη συχνές:

Διαταραχές γεύσης, επιπεφυκίτιδα, αλλοίωση του κερατοειδή, διπλωπία, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός πόνος, υπερακουσία, μέση ωτίτιδα, παροσμία, φωτοφοβία, απώλεια της γεύσης, διαταραχή του οπτικού πεδίου

Σπάνιες:

Βλεφαρίτιδα, εξώφθαλμος, κώφωση, γλαύκωμα, έξω ωτίτιδα, υπόσφαγμα, ραγοειδίτιδα, διαταραχή του υαλοειδούς

Απροσδιόριστης συχνότητας:

Εμβοές, θάμβος όρασης

Ουροποιογεννητικό:

Συχνές:

Διαταραχές εκσπερμάτισης / οργασμού (άνδρες), ανοργασμία, διαταραχή της στύσης, διαταραχή της ούρησης (κυρίως διστακτικότητα), δυσμηνόρροια, δυσουρία, ανικανότητα, μητρορραγία, διαταραχή του προστάτη (συμπεριλαμβανομένης προστατίτιδας και υπερτροφίας προστάτη), συχνοουρία, κολπίτιδα

Μη συχνές:

Ανώμαλος οργασμός (γυναίκες), μηνορραγία, κατακράτηση ούρων, λευκωματουρία, αμηνόρροια, πόνος στην κύστη, πόνος στους μαστούς, κυστίτιδα, αιματουρία, λευκόρροια, νυκτερινή ενούρηση, πολυουρία, ακράτεια ούρων, συχνοουρία, κολπική αιμορραγία

Σπάνιες:

Ινοκυστικοί μαστοί, γυναικομαστία, πόνος στους νεφρούς, ωθηκική κύστη, ολιγουρία, σπασμός της μήτρας

Γαστρεντερικό:

Σπάνιες:

Υπερχλωρυδρία

Παρατηρήθηκε κατά 2-3 φορές ελάττωση της βαρύτητας (οπτική αναλογική κλίμακα) της ναυτίας με τη βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έναντι της βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες με μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Στις κλινικές μελέτες η συχνότητα της ναυτίας και η προσαρμογή σε αυτή φαίνεται ότι βελτιώθηκε με τη βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έναντι της βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης.

*Η θεραπεία με βενλαφαξίνη συσχετίστηκε με αύξηση αρτηριακής πίεσης σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Παρατηρήθηκαν μέσες αυξήσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά περίπου 1,2mmHg σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βενλαφαξίνη σε μελέτες πριν την κυκλοφορία στην αγορά σε σύγκριση με τη μείωση κατά περίπου 0,2mmHg σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν βενλαφαξίνη σε όλες τις κλινικές μελέτες, το 1,7% κρίθηκε ότι παρουσίασε σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες με βενλαφαξίνη, οι αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν δοσοεξαρτώμενες. Γενικά, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με $\leq 200\text{mg}/\text{ημέρα}$ παρουσίασαν μη σημαντικές αυξήσεις, ενώ σε μια βραχείας διάρκειας μελέτη με κυμαινόμενη δοσολογία, η μέγιστη δόση (300-375mg/ημέρα) συσχετίστηκε με μέσες αυξήσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια

θέση κατά 4mmHg την εβδομάδα 4 και κατά 7mmHg την εβδομάδα. Για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της πίεσης του αίματος.

Η βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης δεν έχει αξιολογηθεί ή χρησιμοποιηθεί σε επαρκή έκταση σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθή καρδιακή πάθηση. Οι ασθενείς με τέτοια διάγνωση αποκλείστηκαν συστηματικά από οποιαδήποτε κλινική μελέτη κατά τις κλινικές δοκιμές του προϊόντος. Στο σύνολο των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του προϊόντος, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα σε ποσοστό 0.8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαξίνη, σε σύγκριση με ποσοστό 0.5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές μεταβολές στα διαστήματα PR, QRS ή QTc σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία του προϊόντος. Η μέση καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε περίπου κατά 4 παλμούς/λεπτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαξίνη. Κλινικά σημαντική αύξηση ή απώλεια βάρους παρατηρήθηκε σε λιγότερους από 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βενλαφαξίνη κατά τη διάρκεια των μελετών πριν την κυκλοφορία.

Τα συμπτώματα εκ διακοπής έχουν εκτιμηθεί σε ασθενείς με κατάθλιψη.

Απότομη διακοπή, ή μείωση της δοσολογίας, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων, η συχνότητα των οποίων αυξάνεται με τα αυξημένα επίπεδα δόσης και τη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν άγχος, διέγερση, ανησυχία, σύγχυση, διάρροια, ζάλη, ξηροστομία, αίσθημα κόπωσης, πονοκέφαλο, υπομανία, αϋπνία ή άλλες διαταραχές του ύπνου, υπνηλία, ανορεξία, ναυτία, νευρικότητα, παραισθησία, εμβοές, εφίδρωση, σπασμούς, ίλιγγο, και έμετο. Όταν αυτά τα συμπτώματα συνέβησαν ήταν συνήθως μικρής διάρκειας αλλά σε μερικούς ασθενείς συνεχιζόταν για αρκετές εβδομάδες. Στην πλειοψηφία τους τα συμπτώματα εκ διακοπής είναι ήπια και αντιμετωπίζονται χωρίς θεραπεία. Είναι γνωστό ότι εμφανίζονται συμπτώματα από την απότομη διακοπή γενικά των αντικαταθλιπτικών και γι' αυτό συνιστάται η βαθμιαία μείωση της δοσολογίας του DEPREVIX και η παρακολούθηση του ασθενή. Η περίοδος που χρειάζεται για τη μείωση της δοσολογίας εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια της θεραπείας και την ιδιοσυγκρασία του ασθενή (βλ. και 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε τοξικολογικές μελέτες σε ζώα οι τιμές LD₅₀ της από στόματος λαμβανόμενης βενλαφαξίνης ισοδυναμούν με 45-90 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Υπήρξαν 2 αναφορές οξείας υπερδοσολογίας με βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης που λαμβάνονταν μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Ο πρώτος ασθενής έλαβε συνδυασμό 6g βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 2,5 mg lorazepam. Αυτός ο ασθενής νοσηλεύτηκε, αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά και ανάρρωσε δίχως περαιτέρω ενοχλήματα. Ο δεύτερος ασθενής έλαβε 2,85g βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Αυτός ο ασθενής ανέφερε παραισθησία και των τεσσάρων άκρων αλλά ανάρρωσε χωρίς επακόλουθα.

Υπήρξαν 14 αναφορές οξείας υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες με βενλαφαξίνη που λαμβανόταν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή και αλκοόλη. Η πλειονότητα των αναφορών αφορούσε λήψεις στις οποίες η συνολική δόση της βενλαφαξίνης υπολογίστηκε ότι ήταν αρκετές φορές υψηλότερη της συνήθους θεραπευτικής δόσης. Οι 3 ασθενείς, που πήραν τις μεγαλύτερες δόσεις, υπολογίστηκε ότι είχαν λάβει περίπου 6,75, 2,75 και 2,5g.

Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθα. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανέφεραν συμπτώματα. Στους υπόλοιπους ασθενείς, η υπνηλία ήταν το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα που αναφέρθηκε. Στον ασθενή που έλαβε 2,75g βενλαφαξίνης εκδηλώθηκαν 2 γενικευμένοι σπασμοί και επιμήκυνση του QTc στα 500 msec, σε σύγκριση με τα 405 msec πριν την υπερδοσολογία. Ακολούθησε κώμα και δημιουργήθηκε ανάγκη καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Ήπια φλεβοκομβική ταχυκαρδία αναφέρθηκε σε 2 από τους υπόλοιπους ασθενείς.

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία βενλαφαξίνης αναφέρθηκε κυρίως σε συνδυασμένη χορήγηση με άλλα φάρμακα ή / και αλκοόλ. Αναφέρθηκαν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT, ημισκελικό αποκλεισμό, επιμήκυνση του QRS), φλεβοκομβική και κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγος, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης (κυμαινόμενη από υπνηλία μέχρι κώμα) και σπασμοί. Συνήθως τέτοια περιστατικά αποκαθίστανται απ' εαυτών. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία υπάρχουν αναφορές θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν υπερδοσολογία βενλαφαξίνης, κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλ ή και άλλα φάρμακα.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα. Πρέπει να παρακολουθούνται η καρδιακή συχνότητα και τα ζωτικά σημεία. Να εξασφαλίζεται μια ικανοποιητική οδός αερισμού, οξυγόνωση και τεχνητή αναπνοή. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρρόφησης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου, εάν μπορεί να γίνει σύντομα μετά τη λήψη του φαρμάκου ή σε συμπτωματικούς ασθενείς καθώς επίσης και η περίπτωση χορήγησης ενεργού άνθρακα η οποία μπορεί να περιορίσει την απορρόφηση του φαρμάκου. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα για τη βενλαφαξίνη. Δεν είναι πιθανό να υπάρξει όφελος από πρόκληση διούρησης, αιμοκάθαρσης και αφαιμαξομετάγγισης.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210-77 93 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:NO6AX16

Η βενλαφαξίνη είναι αντικαταθλιπτικό χωρίς χημική συγγένεια με τις τρικυκλικές, τετρακυκλικές ή άλλες διαθέσιμες αντικαταθλιπτικές ουσίες.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαξίνης πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, ODV, είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η βενλαφαξίνη αναστέλλει επίσης ασθενώς την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να μειώσουν την διεγερσιμότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων μόνο μετά από χρόνια χορήγηση. Αντίθετα, η βενλαφαξίνη και η ODV μειώνουν τη β-αδρενεργική διεγερσιμότητα τόσο με την εφάπαξ όσο και μετά από χρόνια χορήγηση. Το γεγονός αυτό δείχνει μια πιο γρήγορη έναρξη δράσης για τη βενλαφαξίνη. Η βενλαφαξίνη και η ODV φαίνεται να είναι ισοδύναμες ως προς τη συνολική δράση στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών.



Η βενλαφαξίνη *in vitro* δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους μουςκαρινικούς, H₁ -ισταμινεργικούς ή α₁ - αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου του αρουραίου.

Η βενλαφαξίνη δεν αναστέλλει τη δράση της MAO.

Μελέτες *in vitro* αποκάλυψαν ότι η βενλαφαξίνη δεν έχει πρακτικά συγγένεια με τους υποδοχείς οπίου, βενζοδιαζεπίνης, φαινυλκικλιδίνης (PCP) ή με τους υποδοχείς του N-μεθυλ-d-ασπαρτικό οξύ (NMDA). Η βενλαφαξίνη επίσης δεν προκαλεί απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στον εγκέφαλο. Δεν έχει σημαντική διεγερτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα των τρωκτικών. Σε μελέτες διαφοροποίησης φαρμάκων με πρωτεύοντα θηλαστικά, η βενλαφαξίνη δεν επέδειξε σημαντική συσχέτιση με κατάχρηση διεγερτικού ή κατασταλτικού τύπου.

Κατάθλιψη

Η αποτελεσματικότητα της υδροχλωρικής βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης για τη θεραπεία της κατάθλιψης τεκμηριώθηκε με δύο μελέτες ελεγχόμενες με placebo μικρής διάρκειας, σε ενήλικες εξωνοσοκομειακούς ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια DSM III-R ή DSM-IV για μείζονα κατάθλιψη.

Στην πρώτη μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε δοσολογία 75mg με 150mg ημερησίως, βενλαφαξίνης άμεσης αποδέσμευσης σε δοσολογία 75mg με 150mg ημερησίως και εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Η βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου από τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας στη συνολική βαθμολογία HAM-D και στη βαθμολογία HAM-D του καταθλιπτικού συναισθήματος. Από την τρίτη εβδομάδα στη συνολική βαθμολογία MADRS και από την τέταρτη στην κλίμακα Κλινικής Σφαιρικής Εντύπωσης (CGI) βαρύτητας της νόσου. Όλα τα πλεονεκτήματα διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης την 8 και 12 εβδομάδα στη συνολική βαθμολογία HAM-D και στην κλίμακα CGI βαρύτητας της νόσου και τη 12 εβδομάδα για όλες τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας.

Στη δεύτερη μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε δοσολογία 75mg με 225mg ημερησίως και εικονικό φάρμακο για μέχρι 8 εβδομάδες. Συνεχής στατιστική βελτίωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε από τη 2^η εβδομάδα για την κλίμακα βαρύτητας της νόσου CGI, από την 4^η εβδομάδα για τη συνολική βαθμολογία HAM-D και τη συνολική βαθμολογία MADRS και από την 3^η εβδομάδα στη βαθμολογία HAM-D του καταθλιπτικού συναισθήματος.

Μια μελέτη με καταθλιπτικούς εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια αρχικής φάσης ανοιχτής (open label) θεραπείας διάρκειας 8 εβδομάδων και τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες, επέδειξε ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών για τους ασθενείς που λάμβαναν βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Αν και υπάρχουν κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης σε δόση έως 375 mg/ημέρα, καθώς και μακράς χορήγησης αυτού για 12 μήνες, δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες που να αφορούν την αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης σε μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης.



5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Βάσει των μελετών (ισορροπίας των μαζών) τουλάχιστον το 92% μιας απλής δόσης βενλαφαζίνης απορροφάται, υποδεικνύοντας σχεδόν πλήρη απορρόφηση της βενλαφαζίνης. Ο προ-συστηματικός μεταβολισμός της βενλαφαζίνης (μέσω του οποίου σχηματίζεται κυρίως ο δραστικός μεταβολίτης ODV) ελαττώνει την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαζίνης στο 40% με 45%. Σε μελέτες εφ' άπαξ δόσης 25 με 150mg απλών δισκίων βενλαφαζίνης, ο μέσος όρος των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα C_{max} κυμαίνεται από 37 έως 163ng/ml αντιστοίχως και επιτυγχάνεται εντός 2,1 έως 2,4 ωρών (t_{max}).

Μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της βενλαφαζίνης και της ODV επιτυγχάνονται στις 5,5 και στις 9,0 ώρες αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση απλών δισκίων βενλαφαζίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις βενλαφαζίνης και ODV στο πλάσμα παρουσιάζονται σε 2 και 3 ώρες αντίστοιχα. Ο ρυθμός απορρόφησης της βενλαφαζίνης από τη μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι βραδύτερος του ρυθμού απελευθέρωσης. Συνεπώς ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής της βενλαφαζίνης μετά τη χορήγηση της σε μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης (15 ± 6 ώρες) είναι ουσιαστικά ο χρόνος ημιζωής της απορρόφησης αντί του πραγματικού χρόνου ημιζωής της απελευθέρωσης (5 ± 2 ώρες) που παρατηρείται με τη χορήγηση των απλών δισκίων.

Όταν χορηγήθηκαν ισοδύναμες ημερήσιες δόσεις βενλαφαζίνης είτε ως απλά δισκία ή ως μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης, η έκθεση (η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη AUC) τόσο της βενλαφαζίνης όσο και της ODV ήταν παρόμοιες και στις δύο θεραπείες, και η διακύμανση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ήταν ελαφρά χαμηλότερη με τη βενλαφαζίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Συνεπώς η βενλαφαζίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης προσφέρει βραδύτερο ρυθμό απορρόφησης αλλά την ίδια έκταση απορρόφησης (δηλαδή AUC) με τα απλά δισκία βενλαφαζίνης.

Κατανομή

Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται για την βενλαφαζίνη και την ODV εντός 3 ημερών από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων απλών δισκίων από το στόμα. Η βενλαφαζίνη και η ODV παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική στο δοσολογικό εύρος των 75-450 mg/ημέρα όταν χορηγούνται κάθε 8 ώρες.

Η κάθαρση του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μέση \pm SD) για τη βενλαφαζίνη και την ODV είναι $1,3 \pm 0,6$ και $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg αντίστοιχα. Ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής είναι 5 ± 2 και 11 ± 2 ώρες αντίστοιχα και ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι $7,5 \pm 3,7$ και $5,7 \pm 1,8$ L/kg αντίστοιχα.

Ο βαθμός σύνδεσης της βενλαφαζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι $27\% \pm 2\%$ στις συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 2.5 έως 2215 ng/ ml. Ο βαθμός σύνδεσης της ODV με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι $30\% \pm 12\%$ σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 100 - 500 ng/ ml. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες και την παράλληλη χορήγηση βενλαφαζίνης δεν αναμένονται. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση για τη βενλαφαζίνη, είναι $4,4 \pm 1,9$ L/kg

Μεταβολισμός

Η βενλαφαζίνη υφίσταται εκτεταμένο προ-συστηματικό μεταβολισμό στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης της βενλαφαζίνης είναι η ODV, μεταβολίζεται όμως και στην N--



N-desmethylvenlafaxine, N,O-didesmethylvenlafaxine και άλλους δευτερεύοντες μεταβολίτες. Σε μελέτες *in vitro* φαίνεται ότι ο σχηματισμός της ODV καταλύεται από το CYP2D6 και ότι ο σχηματισμός της N-desmethylvenlafaxine καταλύεται από το CYP3A3/4. Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών έχουν επιβεβαιωθεί σε μια κλινική μελέτη που περιελάμβανε άτομα που είχαν έλλειψη CYP2D6 καθώς και άτομα με έντονη μεταβολική ικανότητα. Παρά τις μεταβολικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με μειωμένη και έντονη μεταβολική ικανότητα, η ολική έκθεση στο άθροισμα των 2 δραστικών συστατικών (βενλαφαξίνη και ODV) ήταν παρόμοια και για τις δύο μεταβολικές ομάδες. Συνεπώς τα άτομα τόσο με μειωμένη όσο και με έντονη μεταβολική ικανότητα ως προς το CYP2D6 μπορούν να αντιμετωπίζονται με το ίδιο σχήμα DEPREVIX.

Απέκκριση

Περίπου 87% μιας δόσης βενλαφαξίνης εμφανίζεται στα ούρα σε 48 ώρες μετά τη χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης ως αμετάβλητη βενλαφαξίνη (5%), μη συζευγμένη ODV (29%), συζευγμένη ODV (26%), ή με τη μορφή άλλου αδρανή μεταβολίτη μικρής σημασίας (27%). Το 92% της ραδιοεπισημασμένης δόσης αποβάλλεται εντός 72 ωρών. Συνεπώς η νεφρική απέκκριση της βενλαφαξίνης και των μεταβολιτών της είναι η κύρια οδός απέκκρισης.

Αλληλεπιδράσεις με το φαγητό

Η χορήγηση του DEPREVIX με την τροφή δεν έχει καμία επίδραση στην απορρόφηση της βενλαφαξίνης και στον σχηματισμό της ODV.

Μελέτες σε σχέση με την ηλικία και το φύλο

Η ηλικία και το φύλο του ασθενή δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης. Παρατηρήθηκε μείωση της τάξεως του 20% στην κάθαρση της ODV σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Αυτό πιθανό να προκλήθηκε από την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας που επέρχεται συνήθως με την ηλικία. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της βενλαφαξίνης ή της ODV κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης σε υγιείς εθελοντές.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση 404 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δισκία βενλαφαξίνης σε 2 μελέτες, τόσο σε δύο δόσεις/24h όσο και σε τρεις δόσεις/24h, έδειξε ότι τα δοσολογικά ομαλοποιημένα χαμηλότερα επίπεδα (trough) της βενλαφαξίνης ή της ODV στο πλάσμα ήταν όμοια ανεξάρτητα από την ηλικία ή το φύλο.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε μερικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος, η φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της ODV μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά την από του στόματος χορήγηση εφ' άπαξ δόσης βενλαφαξίνης. Η ελάττωση του μεταβολισμού της βενλαφαξίνης και της αποβολής της ODV είχαν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες συγκεντρώσεις βενλαφαξίνης και ODV στο πλάσμα.

Ο χρόνος ημιζωής της βενλαφαξίνης επιμηκύνθηκε κατά 30% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 50% σε κίρρωτικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ο χρόνος ημιζωής της ODV επιμηκύνθηκε κατά 60% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 30% σε κίρρωτικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σημειώθηκε μεγάλο ποσοστό μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, η ολική κάθαρση της βενλαφαξίνης και της ODV μειώθηκε και η ημιπερίοδος ζωής ($t_{1/2}$) επιμηκύνθηκε. Η μείωση



της ολικής κάθαρσης ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min.

Ο χρόνος απέκκρισης επιμηκύνθηκε κατά 50% και η απέκκριση μειώθηκε περίπου 24% σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (GFR=10-70 ml/min). Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιάλυση ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνθηκε κατά 180% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 57% σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Ο χρόνος ημιζωής της ODV επιμηκύνθηκε κατά 40% ενώ η απέκκριση παρέμεινε αναλλοίωτη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (GFR=10-70 ml/min). Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνθηκε κατά 142% και η απέκκριση μειώθηκε κατά 56% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σημειώθηκε μεγάλο ποσοστό μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η LD₅₀ της λαμβανόμενης από το στόμα βενλαφαξίνης στα ποντίκια ήταν 405 mg/kg, 336 mg/kg στα θηλυκά ποντίκια και 673 mg/kg στα αρσενικά. Αυτές οι τιμές ισοδυναμούν με 45-90 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Καρκινογένεση

Μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδωσαν ενδείξεις καρκινογένεσης.

Η βενλαφαξίνη χορηγήθηκε με τεχνητή σίτιση από του στόματος σε ποντικούς για 18 μήνες σε δόσεις έως 120 mg/kg ημερησίως, το οποίο ήταν 1,7 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση ως προς mg/m². Η βενλαφαξίνη χορηγήθηκε επίσης σε αρουραίους από του στόματος για 24 μήνες σε δόσεις έως 120 mg/kg ημερησίως. Σε αρουραίους οι οποίοι ελάμβαναν τη δόση 120 mg/kg οι συγκεντρώσεις βενλαφαξίνης στο πλάσμα κατά τη νεκροψία ήταν ίδιες (στους αρσενικούς αρουραίους) και εξαπλάσιες (στους θηλυκούς αρουραίους) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Τα επίπεδα της O-desmethylvenlafaxine στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα στους αρουραίους από ότι στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Οι όγκοι δεν αυξήθηκαν κατά τη θεραπεία με βενλαφαξίνη στα ποντίκια ή στους αρουραίους.

Μεταλλαξιογένεση

Η βενλαφαξίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos σε ένα ευρύ φάσμα *in vitro* και *in vivo* δοκιμών.

Η βενλαφαξίνη και η O-desmethylvenlafaxine δεν παρουσίασαν μεταλλαξιόγono δράση στην ανάλυση αντίστροφης μετάλλαξης Ames σε βακτήρια Salmonella ή στη δοκιμασία γονιδιακής μετάλλαξης θηλαστικών κυττάρων ωθήκης / HGPRT κινέζικου χάμστερ. Η βενλαφαξίνη επίσης δεν παρουσίασε μεταλλαξιόγono δράση ή θραύση χρωμοσωμάτων στην *in vitro* ανάλυση μετατροπής κυττάρων ποντικών BALB/c-3T3, στη μελέτη ανταλλαγής χρωμοσωμικού υλικού μεταξύ αδελφών χρωματίδων σε καλλιέργειες κυττάρων ωθήκης κινέζικων χάμστερ, ή στην *in vivo* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στον μυελό των οστών των αρουραίων. Η O-desmethylvenlafaxine δεν προκάλεσε θραύση χρωμοσωμάτων στην *in vitro* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας κυττάρων ωθήκης σε Κινέζικα χάμστερ, αλλά προκάλεσε θραύση χρωμοσωμάτων στη *in vivo* ανάλυση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στον μυελό των οστών των αρουραίων.

Επίδραση επί της γονιμότητας

Μελέτες αναπαραγωγής και γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν έδειξαν επιδράσεις στην γονιμότητα σε δόσεις από του στόματος έως διπλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης σε mg/m².



Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε μια μελέτη κατά την οποία τόσο θηλυκοί όσο και αρσενικοί αρουραίοι εξετέθησαν στον κύριο μεταβολίτη της βενλαφαξίνης (ODV). Η έκθεση αυτή ήταν περίπου 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης δόσης των 225 mg ανά ημέρα. Η συσχέτιση αυτού του ευρήματος με τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37.5 mg:

Έκδοχα: Hypromellose (Methocel K 100M), Eudragit RS 100 powder, Sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Eudragit E 100, Isopropyl alcohol.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Titanium dioxide E 171, Gelatin.

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 75 mg:

Έκδοχα: Hypromellose (Methocel K 100M), Eudragit RS 100 powder, Sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Eudragit E 100, Isopropyl alcohol.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Titanium dioxide E 171, Iron oxide red, Gelatin.

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 150 mg:

Έκδοχα: Hypromellose (Methocel K 100M), Eudragit RS 100 powder, Sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Eudragit E 100, Isopropyl alcohol.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Titanium dioxide E 171, Erythrosine E127, Indigo carmine E 132, Gelatin.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να διατηρείται σε ξηρό και δροσερό μέρος, σε θερμοκρασία μέχρι 25° C και σε χώρο απρόσιτο στα παιδιά.

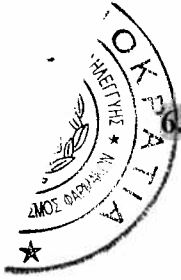
6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37.5mg, 75mg & 150mg/CAP

- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 14 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 1 blister από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx14) (BLIST 1x14).
- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 28 κάψουλες, οι οποίες συσκευάζονται σε 2 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx28) (BLIST 2x14).

6.6. Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.



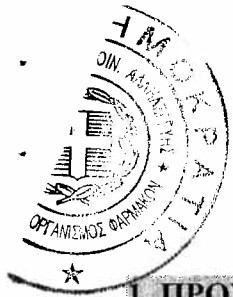
**6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A,
GREECE**

Δερβενακίων 4, 15351 Παλλήνη- Αττική
Τηλ.: 210 6666636

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:



ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία

DEPREVIX

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Υδροχλωρική βενλαφαξίνη

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37.5 mg:

Έκδοχα: Hypromellose (Methocel K 100M), Eudragit RS 100 powder, Sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Eudragit E 100, Isopropyl alcohol.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Titanium dioxide E 171, Gelatin.

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 75 mg/CAP:

Έκδοχα: Hypromellose (Methocel K 100M), Eudragit RS 100 powder, Sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Eudragit E 100, Isopropyl alcohol.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Titanium dioxide E 171, Iron oxide red, Gelatin.

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 150 mg/CAP:

Έκδοχα: Hypromellose (Methocel K 100M), Eudragit RS 100 powder, Sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Eudragit E 100, Isopropyl alcohol.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Titanium dioxide E 171, Erythrosine E127, Indigo carmine E 132, Gelatin.

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό.

1.4 Περιεκτικότητα

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 37.5 mg, 75 mg ή 150mg βενλαφαξίνης ως υδροχλωρική βενλαφαξίνη.

1.5 Περιγραφή – συσκευασία

DEPREVIX καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 37.5mg, 75 mg & 150 mg/CAP

- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 14 καψάκια, τα οποία συσκευάζονται σε 1 blister από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx14) (BLIST 1x14).
- Κουτί από χαρτόνι που περιέχει 28 καψάκια, τα οποία συσκευάζονται σε 2 blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium. Στο κουτί περιέχεται και φύλλο οδηγιών για το χρήστη. (BTx28) (BLIST 2x14).

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Αντικαταθλιπτικό.



1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:

PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A, GREECE

Δερβενακίων 4, 15351 Παλλήνη- Αττική
Τηλ.: 210 6666636

1.8 Παρασκευαστής:

PHARMATHEN S.A.,

Δερβενακίων 6, 15351 Παλλήνη- Αττική
τηλ.: 210 6665067 Fax: 210 6666749

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικά

Η βενλαφαξίνη έχει αντικαταθλιπτική δράση.

Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαξίνης πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της ODV, είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης.

2.2 Ενδείξεις

Το DEPREVIX ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία όλων των μορφών κατάθλιψης
- Την πρόληψη των υποτροπών της κατάθλιψης ή για την πρόληψη της επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης

2.3 Αντενδείξεις

Το DEPREVIX αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αυτό.

Αντενδείκνυται η παράλληλη χορήγηση αναστολέων της MAO (monoamine oxidase) (βλέπε ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Αναστολείς MAO

Να μη χρησιμοποιείται το DEPREVIX σε συνδυασμό με αναστολείς MAO ή εντός 14 ημερών μετά τη διακοπή θεραπείας με αναστολείς MAO. Πρέπει να παρέλθουν 7 ημέρες τουλάχιστον μετά τη διακοπή του DEPREVIX πριν αρχίσει η χορήγηση ενός αναστολέα MAO.

Ειδικότερα για τον αναστρέψιμο αναστολέα MAO moclobemide, ο απαραίτητος χρόνος ανάμεσα στη διακοπή του και την έναρξη θεραπείας με DEPREVIX μπορεί να είναι μικρότερος από 14 ημέρες, πράγμα όμως που θα το κρίνει ο γιατρός λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακολογικές ιδιότητες της moclobemide και την κλινική αξιολόγηση του ασθενή.

Τάσεις αυτοκτονίας

Σε σοβαρές μορφές κατάθλιψης παρατηρούνται, ως εκδήλωση της νόσου, σκέψεις για αυτοκτονία που υποχωρούν καθώς η κατάθλιψη βελτιώνεται με τη θεραπεία.



Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών από τον ιατρό και τους οικείους τους, ιδιαίτερα κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας. Το φάρμακο θα πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται αρχικά σε ποσότητες τέτοιες που να καλύπτουν τις ανάγκες του ασθενούς μόνο για το διάστημα μέχρι την επόμενη επίσκεψη στον ιατρό.

Μανία / Υπομανία

Σπάνια (0,3% - 0,5%) μπορεί να εμφανιστεί μανία/υπομανία σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη για κατάθλιψη. Το DEPREVIX πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας.

Σπασμοί

Αναφέρθηκαν σπασμοί σε ποσοστό 0,3% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία βενλαφαξίνης. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν. Το DEPREVIX θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Το DEPREVIX πρέπει να διακόπτεται σε όποιον ασθενή παρουσιάσει σπασμούς.

Δεν παρατηρήθηκαν σπασμοί σε ασθενείς με κατάθλιψη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Εξάνθηματα

Κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών προ της κυκλοφορίας, το 3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βενλαφαξίνη εμφάνισε εξάνθημα. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να ειδοποιούν το γιατρό τους αν εμφανίσουν εξάνθημα, κνίδωση ή κάποιο άλλο σχετικό αλλεργικό φαινόμενο.

Φαρμακευτική Εξάρτηση / Απόσυρση

Δεν υπάρχουν έως σήμερα προκλινικές και κλινικές ενδείξεις ότι η βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης προκαλεί εξάρτηση.

Η απότομη διακοπή της χορήγησης των φαρμάκων αυτών μπορεί να προκαλέσει ορισμένα συμπτώματα (ζάλη, παραισθησίες, κεφαλαλγία, ναυτία, άγχος), που όμως είναι ήπια και παροδικά. Γι' αυτό το λόγο, συνιστάται η διακοπή της βενλαφαξίνης να γίνεται προοδευτικά και πάντοτε σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού.

Θα πρέπει τα φάρμακα αυτά να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα με ιστορικό κατάχρησης ψυχοφαρμάκων.

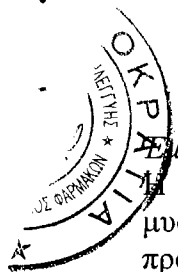
Νεφροί / Ήπαρ

Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, το DEPREVIX, πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μία μικρότερη δόση ίσως είναι αναγκαία. Σπάνιες περιπτώσεις υπονατριάμιας ή συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) μπορεί να παρουσιασθούν σε ασθενείς με υποογκαιμία ή αφυδάτωση όπως ηλικιωμένοι ή ασθενείς που παίρνουν διουρητικά.

Αιμορραγικές εκδηλώσεις

Συνιστάται να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι συγχρόνως με τη βενλαφαξίνη λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ακετυλοσαλικυλικά (ασπιρίνη), τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη, αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη)) ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο της αιμορραγίας.

Προσοχή επίσης συνιστάται και για ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών καταστάσεων, λόγω κινδύνου αιμορραγίας δέρματος και βλεννογόνων.



Εμφράγμα μυοκαρδίου

Η βενλαφαξίνη 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.

Υπέρταση

Σε μερικούς ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν βενλαφαξίνη αναφέρθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαξίνη.

Μεταβολές στο ΗΚΓ

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

Απαιτείται όμως ιδιαίτερη προσοχή όταν η βενλαφαξίνη χορηγείται σε ασθενείς με ανωμαλίες στο ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένης της προϋπάρχουσας επιμήκυνσης του QT διαστήματος.

Καρδιακή συχνότητα

Μπορεί να συμβεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις. Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα που μπορεί να επιδεινωθούν από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Μυδρίαση

Μπορεί να προκληθεί μυδρίαση που να σχετίζεται με τη βενλαφαξίνη. Συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή οι ασθενείς με κίνδυνο οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Μεταβολές όρεξης – σωματικού βάρους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαξίνη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, περιλαμβανομένης της φαιντερμίνης. Η συγχορήγηση βενλαφαξίνης και φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας δεν συνιστάται. Η υδροχλωρική βενλαφαξίνη δεν ενδείκνυται για μείωση σωματικού βάρους είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα.

Αύξηση επιπέδων χοληστερόλης στον ορό

Κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων χοληστερόλης.

2.4.2 Ηλικιωμένοι ασθενείς

Βλέπε κεφάλαιο "Δοσολογία".

2.4.3 Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε άτομα κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί και γι' αυτό δεν συνιστάται η χρήση.

2.4.4 Χρήση κατά την κύηση και τη γαλουχία

Η ασφάλεια χρήσης της βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης στην ανθρώπινη κύηση δεν είναι τεκμηριωμένη. Δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.



Η βενλαφαξίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση ή τη γαλουχία εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Να ενημερωθεί ο γιατρός εάν η ασθενής μείνει έγκυος ή προτίθεται να μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η βενλαφαξίνη και η O-desmethylvenlafaxine (ODV) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως θα πρέπει να αποφασίζεται αν θα σταματήσει ο θηλασμός, ή θα διακοπεί η βενλαφαξίνη.

2.4.5 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αν και έχει δειχθεί ότι η βενλαφαξίνη δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία, την αντίληψη ή την πολύπλοκη λειτουργία της συμπεριφοράς σε υγιείς εθελοντές, οποιοδήποτε ψυχοφάρμακο μπορεί να βλάψει την κρίση, τη σκέψη, ή την κινητική δεξιότητα. Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι πριν οδηγήσουν επικίνδυνα μηχανήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκινήτων, θα πρέπει να είναι βέβαιοι ότι η λήψη του DEPREVIX δεν έχει επηρεάσει τις ικανότητες και τις αντιδράσεις τους.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Επειδή το DEPREVIX μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που λαμβάνονται ταυτόχρονα πρέπει να ενημερωθεί ο γιατρός για όποιο άλλο φάρμακο λαμβάνεται με ή χωρίς συνταγή.

Αναστολείς MAO

Η παράλληλη χρήση DEPREVIX σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MAO αντενδείκνυται (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ

Βάσει του γνωστού μηχανισμού δράσης της βενλαφαξίνης και της πιθανότητας εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, συνιστάται προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται βενλαφαξίνη με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν το σύστημα σεροτονεργικού νευροδιαβιβαστή (όπως τριπτάνες, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή λίθιο).

Διαζεπάμη, Λίθιο

Η βενλαφαξίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εικόνα της διαζεπάμης ή του λιθίου. Η χορήγηση της βενλαφαξίνης δεν επηρέασε τα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που επιφέρει η διαζεπάμη.

Ινδιναβίρη

Η ινδιναβίρη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαξίνης και της O-desmethylvenlafaxine. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Αλοπεριδόλη

Παρατηρείται σημαντική αύξηση των επιπέδων της αλοπεριδόλης στο αίμα όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαξίνης και πιθανόν να χρειασθεί από το γιατρό μείωση της δόσης που λαμβάνεται.

Σιμετιδίνη

Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δοσολογίας όταν το DEPREVIX χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη.



Όμως σε ηλικιωμένους, σε υπερτασικούς ή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ήπατος, ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση.

Αιθανόλη

Συνιστάται να μη γίνεται κατανάλωση αλκοόλ από άτομα που βρίσκονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη.

Ρισπεριδόνη

Δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ολικής δραστικής ουσίας (ρισπεριδόνη και 9- hydroxyrisperidone). Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Βαρφαρίνη

Μπορεί να συμβεί ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης μετά την προσθήκη βενλαφαξίνης στο θεραπευτικό σχήμα με βαρφαρίνη.

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2D6

Είναι δυνατή η φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του DEPREVIX και των φαρμάκων που αναστέλλουν τον μεταβολισμό του ενζύμου CYP2D6 του ήπατος. Επειδή η κύρια μεταβολική οδός για τη βενλαφαξίνη είναι μέσω των ηπατικών ενζύμων CYP2D6 και CYP3A4, δεν συνιστάται η παράλληλη λήψη αναστολέων και για τα δύο αυτά ισχυρά ισοένζυμα. Δεν έχουν πάντως μελετηθεί οι αλληλεπιδράσεις κατά την παράλληλη λήψη αναστολέων και των δύο μεταβολικών οδών (CYP2D6 και CYP3A4) και βενλαφαξίνης. Να ενημερωθεί ο γιατρός.

Άλλα στοιχεία αλληλεπιδράσεων

Δεν υπήρξαν ενδείξεις ασυμβατότητας μεταξύ της βενλαφαξίνης και αντιυπερτασικών ή υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Δεν έχουν γίνει κλινικές έρευνες για την εκτίμηση του οφέλους από τη συνδυασμένη χρήση της βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης με ένα άλλο αντικαταθλιπτικό.

Δεν έχει εκτιμηθεί το όφελος από το συνδυασμό βενλαφαξίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης και θεραπείας ηλεκτροσόκ.

Έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα της κλοζαπίνης μετά τη χορήγηση βενλαφαξίνης, τα οποία προσωρινά συσχετίστηκαν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σπασμών.

Φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Η σύγχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ΜΣΑΦ, ακετυλοσαλικυλικά, τικλοπιδίνη, διπυριδαμόλη) ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών.

2.6 Δοσολογία

Συνιστάται η λήψη του DEPREVIX με το φαγητό. Κάθε δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με τη βοήθεια υγρού. Το δισκίο δεν πρέπει να διαιρείται, να θρυμματίζεται ή να τοποθετείται μέσα στο νερό. Το DEPREVIX πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως, την ίδια ώρα περίπου το πρωί ή το βράδυ.



Κατάθλιψη

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του DEPREVIX είναι 75 mg, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως. Όταν απαιτείται, η δοσολογία του DEPREVIX μπορεί να αυξηθεί κατά 75 mg/ημέρα. Αν χρειάζεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 225 mg/ημέρα σε ασθενείς που πάσχουν από μετρίου βαθμού κατάθλιψη. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται ανά διαστήματα 2 εβδομάδων περίπου ή περισσότερο και όχι μικρότερα των 4 ημερών. Εάν η ανταπόκριση στο φάρμακο είναι ικανοποιητική, η ίδια δόση πρέπει να διατηρηθεί για 4 εβδομάδες τουλάχιστον.

Στη συνέχεια μπορεί σταδιακά να μειωθεί, για παράδειγμα στο ήμισυ, εκτός εάν επαναληφθούν τα συμπτώματα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να είναι ελεύθερος συμπτωμάτων για 4-6 μήνες. Στη συνέχεια η θεραπεία θα πρέπει βαθμιαία να διακοπεί.

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

Ταχεία έναρξη δράσης:

Όταν είναι επιθυμητή η ταχεία έναρξη δράσης του φαρμάκου, π.χ. σε σοβαρή κατάθλιψη ή σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι 150mg την ημέρα.

Η ημερήσια δοσολογία πρέπει κατόπιν να αυξάνεται κατά 75mg, σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 ημερών, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή ανταπόκριση. Στη συνέχεια η δόση πρέπει ελαττωθεί σταδιακά έως τη συνήθη δοσολογία που συμφωνεί με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενή. Η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία είναι 225mg την ημέρα.

Διατήρηση Συντήρηση / Συνέχιση / Παρατεινόμενη Μακροχρόνια θεραπεία

Κατάθλιψη

Είναι γενικά παραδεκτό ότι στα οξεία επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτείται η συνέχιση της φαρμακευτικής θεραπείας για αρκετούς μήνες. Η βενλαφαξίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχει φανεί αποτελεσματικό κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας έως 12 μήνες.

Πρόληψη υποτροπών & επανεμφάνισης νέων επεισοδίων κατάθλιψης

Συνήθως η δοσολογία για την πρόληψη της υποτροπής ή την πρόληψη της επανεμφάνισης ενός νέου επεισοδίου είναι παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται κατά την αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά για να εκτιμάται το όφελος της μακροχρόνιας θεραπείας.

Διακοπή της χορήγησης του DEPREVIX

Συνιστάται βαθμιαία μείωση της δοσολογίας όταν διακόπτεται η θεραπεία με βενλαφαξίνη. Εάν η βενλαφαξίνη έχει χορηγηθεί για περισσότερο από 6 εβδομάδες, συνιστάται βαθμιαία η μείωση της δοσολογίας για περίοδο τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Σε κλινικές μελέτες με βενλαφαξίνη (ελεγχόμενης αποδέσμευσης), η βαθμιαία μείωση της δοσολογίας επιτεύχθηκε με μείωση της καθημερινής δόσης κατά 75 mg ανά διαστήματα μιας εβδομάδας.



Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη βαθμιαία μείωση της δοσολογίας μέχρι τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από τη δοσολογία, τη διάρκεια της θεραπείας και τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ασθενείς με Νεφρική ή Ηπατική Ανεπάρκεια

Ασθενείς με νεφρική ή και ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν μικρότερες δόσεις βενλαφαξίνης. Ίσως χρειαστεί η έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς να γίνει με βενλαφαξίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Η ολική ημερήσια δόση βενλαφαξίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 25% έως 50% σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με βαθμό σπειραματικής διήθησης 10 έως 70 ml/min.

Σε ασθενείς, των οποίων ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι μικρότερος από 30mL/min, πρέπει να γίνει μείωση της δοσολογίας κατά 50%. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση πρέπει να μειωθεί η ημερήσια δόση κατά 50% και η χορήγηση να γίνεται μετά το πέρας της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να μειωθεί η ολική ημερήσια δοσολογία κατά 50%. Πρέπει να εξετασθεί η περαιτέρω μείωση της δοσολογίας για τις περιπτώσεις ασθενών με σοβαρότερη ηπατική ανεπάρκεια. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτείται μείωση μεγαλύτερη του 50%.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή στη συνήθη δοσολογία για τους υπερήλικες εξαιτίας της ηλικίας τους και μόνο. Κατά την εξατομίκευση της δοσολογίας, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αύξηση των δόσεων.

Παιδιατρική Χρήση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε άτομα κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί και γι' αυτό δεν συνιστάται η χρήση.

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε σχέση με την υπερδοσολογία της βενλαφαξίνης, όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή/ και αλκοόλ, περιλαμβάνει αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QT, ημισκελικό αποκλεισμό, επιμήκυνση του QRS), φλεβοκομβική και κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγος, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης (κυμαινόμενη από υπνηλία μέχρι κώμα) και σπασμοί. Συνήθως τέτοια περιστατικά αποκαθίστανται αφ' εαυτών. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία υπάρχουν αναφορές θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν υπερδοσολογία βενλαφαξίνης, κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλ ή /και άλλα φάρμακα.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται σε νοσοκομείο με συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή (παρακολούθηση ζωτικών σημείων, εξασφάλιση οδού αερισμού, οξυγόνωση και τεχνητή αναπνοή).

Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου λόγω του κινδύνου εισρρόφησης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου, εάν μπορεί να γίνει σύντομα μετά τη λήψη του φαρμάκου ή σε συμπτωματικούς ασθενείς, καθώς επίσης και η περίπτωση χορήγησης ενεργού άνθρακα.

Δεν είναι γνωστά ειδικά αντιδότα για τη βενλαφαξίνη.

Η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, η ODV, δεν θεωρείται ότι απομακρύνονται μέσω αιμοκάθαρσης γιατί η κάθαρση και των δύο ουσιών μέσω αυτής της μεθόδου είναι



χαμηλή. Επίσης, είναι απίθανο να υπάρξει όφελος από πρόκληση διούρησης, αιμοκάθαρσης και μετάγγιση αίματος.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210-77 93 777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα πολλών από τις συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτάται από τη δόση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μειώνονται σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας.

Τα περιστατικά ταξινομούνται στον κάτωπι πίνακα ανά σύστημα του οργανισμού και με φθίνουσα συχνότητα βάσει των παρακάτω κατηγοριών.

Συχνές: $\geq 1\%$

Μη συχνές: $\geq 0,1\%$ και $< 1\%$

Σπάνιες: $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$

Πολύ σπάνιες: $< 0,01\%$

Σώμα ως Σύνολο: *Συχνές:* Αίσθημα αδυναμίας / κόπωση, κοιλιακός πόνος, τυχαίος τραυματισμός, πόνος στην πλάτη, θωρακικό άλγος, ρίγη, πυρετός, συμπτώματα κρυολογηματος, πονοκέφαλος, λοίμωξη, πόνος στο λαιμό. *Μη συχνές:* Αντίδραση φωτοευαισθησίας οίδημα προσώπου, δυσφορία, μονιλίαση, δυσκαμψία του αυχένα, υπερδοσολογία, πόνος στην πύελο, απόπειρα αυτοκτονίας, σύνδρομο στέρησης. *Σπάνιες:* Δυσσοσμία σώματος, κυτταρίτιδα, δυσσοσμία του στόματος. *Πολύ σπάνιες:* Αναφυλαξία.

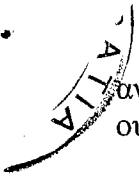
Καρδιαγγειακό: *Συχνές:* Υπέρταση, αγγειοδιαστολή (κυρίως εξάψεις), ημικρανία, αίσθημα παλμών, *Μη συχνές:* Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτική κρίση, ταχυκαρδία, στηθάγχη, αρρυθμία, εκτακτοσυστολές, περιφερική αγγειακή διαταραχή (κυρίως κρύα πόδια ή και κρύα χέρια), θρομβοφλεβίτιδα. *Σπάνιες:* Διδυμία, ημισκελικός αποκλεισμός, καρδιαγγειακή νόσος (περιλαμβάνει διαταραχή της μιτροειδούς βαλβίδας και διαταραχές της κυκλοφορίας), νόσος των στεφανιαίων αγγείων, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, φλεβική ανεπάρκεια. *Πολύ σπάνιες:* Επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)

Πεπτικό: *Συχνές:* Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία, δυσπεψία, ερυγές, μετεωρισμός, αύξηση της όρεξης. *Μη συχνές:* τριγμός των δοντιών, κολίτιδα, δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, γαστρεντερικό έλκος, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, αιμορροΐδες, έλκος στόματος, στοματική μονιλίαση, αιμορραγία από το ορθό, στοματίτιδα.

Σπάνιες: Οισοφαγικοί σπασμοί, αιμορραγία των ούλων, αιματέμεση, σιελόρροια, παρωτίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Παγκρεατίτιδα, διάρροια.

Αίμα/Λεμφικό: *Μη συχνές:* Εκχύμωση, αιμορραγία των βλεννογόνων, αναιμία, λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια, θρομβοκυτταραιμία. *Σπάνιες:* Παρατεταμένος χρόνος ροής αίματος, θρομβοκυτοπενία. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Δυσκρασίες αίματος (περιλαμβάνονται ακκοκυττάρωση, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία και πανκυτοπενία)

Μεταβολισμός/Διατροφή: *Συχνές:* Υπερχοληστεριναιμία (ιδιαίτερα με παρατεταμένη χορήγηση και πιθανόν με υψηλότερες δόσεις), απώλεια σωματικού βάρους, οίδημα. *Μη συχνές:* Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υπονατριάιμία, αύξηση βάρους, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποκαλαιμία, αύξηση της SGOT, αύξηση της SGPT, δίψα. *Σπάνιες:* Ηπατίτιδα, σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως



αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), χολερυθριναιμία, αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης, ουρική αθρίτιδα, υπογλυκαιμία. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Αύξηση προλακτίνης.

Μυοσκελετικό: *Συχνές:* Αρθραλγία, μυαλγία. *Μη συχνές:* Αρθρίτιδα, αρθροπάθεια, πόνος στα οστά, οστεόφυτα, θυλακίτιδα, κράμπες στα πόδια, μυασθένεια, τενοντοθυλακίτιδα. *Σπάνιες:* Ρευματοειδής αρθρίτιδα. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Ραβδομύλωση

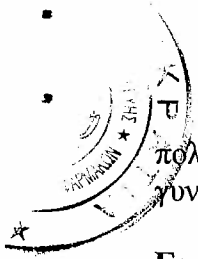
Νευρικό: *Συχνές:* Παράδοξα όνειρα, ελάττωση της libido, ζάλη, ξηροστομία, αυξημένος μυϊκός τόνος, υπέρτονια, αϋπνία, νευρικότητα, παραισθησία, καταστολή/υπνηλία, τρόμος, ανησυχία, αμνησία, άγχος, σύγχυση, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, υπαισθησία, τρισμός, ίλιγγος. *Μη συχνές:* Απάθεια, παραισθήσεις, μυοκλονία, διαταραχή της ομιλίας, αταξία, περιστοματική παραισθησία, ευφορία, εχθρικότητα, υπεραισθησία, υπερκινησία, υποτονία, έλλειψη συντονισμού των κινήσεων, μανιακή αντίδραση, νευραλγία, νευροπάθεια, παρανοϊκή αντίδραση, εμβροντησία, νευρική σύσπαση του προσώπου. *Σπάνιες:* Σπασμοί, μανιακό επεισόδιο, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS), σεροτονινεργικό σύνδρομο, διαταραχή του βαδίσματος, ακαθήςια, αφασία, παράλυση του προσωπικού νεύρου, δυσκολίες στο συντονισμό κινήσεων, υποκινησία, απώλεια συνείδησης, νυσταγμός, ψυχωτική κατάθλιψη, μείωση των αντανεκλαστικών, αύξηση των αντανεκλαστικών, ιδεασμός αυτοκαταστροφής. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Διέγερση, παραλήρημα, εξωπυραμιδικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων δυστονίας και δυσκινησίας), όψιμη δυσκινησία, εγκεφαλική αιμορραγία.

Αναπνευστικό: *Συχνές:* Χασμουρητό, βρογχίτιδα, αύξηση του βήχα, δύσπνοια, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρινοκολπίτιδα. *Μη συχνές:* άσθμα, πνευμονική συμφόρηση, ρινορραγία, υπεραερισμός, λαρυγγισμός, λαρυγγίτιδα, πνευμονία, μεταβολή της φωνής. *Σπάνιες:* Λόξυγκας, υποαερισμός, υποξία, πλευρίτιδα, νυκτερινή άπνοια, αύξηση των πτυέλων. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Πνευμονική ηωσινοφιλία.

Δέρμα και τα εξαρτήματά του: *Συχνές:* Αυξημένη εφίδρωση (περιλαμβανομένων των νυκτερινών εφιδρώσεων), κνησμός. *Μη συχνές:* Εξάνθημα, αλωπεκία, ακμή, εύθραυστα νύχια, δερματίτιδα εξ' επαφής, ξηροδερμία, έκζεμα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ψωρίαση, υπερτροφία δέρματος, κνίδωση. *Σπάνιες:* Οζώδες ερύθημα, αποφολιωτική δερματίτιδα, λειχηνοειδής δερματίτιδα, πετεχειώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, αποχρωματισμός του δέρματος, ραβδώσεις του δέρματος, φυσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθημα. *Πολύ σπάνιες:* Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens – Johnson.

Αισθητηριακό: *Συχνές:* Διαταραχή στην προσαρμογή, μυδρίαση, διαταραχές όρασης, διαταραχή του συντονισμού. *Μη συχνές:* Διαταραχές γεύσης, επιπεφυκίτιδα, αλλοίωση του κερατοειδή, διπλωπία, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός πόνος, υπερακουσία, μέση ωτίτιδα, παροσμία, φωτοφοβία, απώλεια της γεύσης, διαταραχή του οπτικού πεδίου. *Σπάνιες:* Βλεφαρίτιδα, εξώφθαλμος, κώφωση, γλαύκωμα, έξω ωτίτιδα, υπόσφαγμα, ραγοειδίτιδα, διαταραχή του υαλοειδούς. *Απροσδιόριστης συχνότητας:* Εμβοές, θάμβος όρασης.

Ουροποιογεννητικό: *Συχνές:* Διαταραχές εκσπερμάτισης/οργασμού (άνδρες), ανοργασμία, διαταραχή της στύσης, διαταραχή της ούρησης (κυρίως διστακτικότητα), δυσμηνόρροια, δυσουρία, ανικανότητα, μητρορραγία, διαταραχή του προστάτη (συμπεριλαμβανομένης προστατίτιδας και υπερτροφίας προστάτη), συχνουρία, κολπίτιδα. *Μη συχνές:* Ανώμαλος οργασμός (γυναίκες), μηνορραγία, κατακράτηση ούρων, λευκωματουρία, αμηνόρροια, πόνος στην κύστη, πόνος στους μαστούς, κυστίτιδα, αιματοουρία, λευκόρροια, νυκτερινή ενούρηση,



πολυουρία, ακράτεια ούρων, , συχνουρία, κολπική αιμορραγία. Σπάνιες: Ινοκυστικοί μαστοί, γυναικομαστία, πόνος στους νεφρούς, ωθηκική κύστη, ολιγουρία, σπασμός της μήτρας.

Γαστρεντερικό: Σπάνιες: υπερχλωροδρία.

Είναι γνωστό ότι εμφανίζονται συμπτώματα από την απότομη διακοπή γενικά των αντικαταθλιπτικών και γι' αυτό συνιστάται η βαθμιαία μείωση της δοσολογίας του DEPREVIX και η παρακολούθηση του ασθενή. Η περίοδος που χρειάζεται για τη μείωση της δοσολογίας εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια της θεραπείας και την ιδιοσυγκρασία του ασθενή (βλ. και 2.3 και 2.5.).

Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνει το ταχύτερο δυνατό τον ιατρό ή το φαρμακοποιό του στην περίπτωση που εμφανιστεί οποιαδήποτε άλλη διαταραχή ή σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

2.9. Τι πρέπει να γνωρίζετε σε περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε κάποια δόση

Αν παραλείψετε μια δόση του φαρμάκου μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

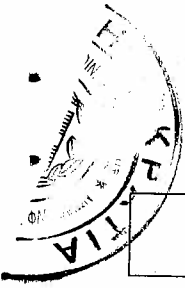
2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Να διατηρείται σε ξηρό και δροσερό μέρος, σε θερμοκρασία μέχρι 25° C και σε χώρο απρόσιτο στα παιδιά.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε κάποια ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν στο φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλεια σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά στο φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν λήξει.



- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.