

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Velept® XR 75 mg και 150 mg, σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Μια σκληρή κάψουλα παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει υδροχλωρική βενλαφαζίνη που ισοδυναμεί με 75 mg και 150 mg βενλαφαζίνης. Για πλήρη λίστα εκδόχων, δείτε ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Σκληρή κάψουλα παρατεταμένης αποδέσμευσης.
75 mg: αδιαφανής κάψουλες σκληρές ζελατινίτες (στο χρώμα του δέρματος (μυένηςος 0), οι οποίες περιέχουν δύο προηγμένα, αμφικίττα, επικαλυμμένα με υμένιο δίσκια, με αποτίμηση VEN πάνω στο μικρό μέρος της κάψουλας και 75 στο κυρίως μέρος της.
150 mg: άλικες αδιαφανής κάψουλες σκληρές ζελατινίτες (μυένηςος 00), οι οποίες περιέχουν τρία προηγμένα, αμφικίττα, επικαλυμμένα με υμένιο δίσκια, με αποτίμηση VEN πάνω στο μικρό μέρος της κάψουλας και 150 στο κυρίως μέρος της.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: • Μείζονα κατάθλιψη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες: Άτομα: 75 mg από 4 φορές ημερησίως.
 Συνιστάται η κάψουλα να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια γεύματος. Κάθε κάψουλα πρέπει να καταπιναί ολόκληρη με κοινό υγρό. Η κάψουλα δεν πρέπει να ανοιχτεί, θρυμματιστεί, μασήσει ή διαλυθεί σε νερό. Το Velept® XR πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα, το πρωί ή το βράδυ.
Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια: Η αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία της κατάθλιψης είναι συνήθως μεταξύ 75 mg και 225 mg. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά στα 75 mg από 4 φορές ημερησίως. Τα πρώτα αποτελέσματα θα εμφανιστούν μετά από 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας με τυπικές, επαρκείς δόσεις. Εάν η κλινική ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 150 mg και έπειτα σε 225 mg. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερες δόσεις έως 375 mg. Παρόλα αυτά, η υπάρχουσα εμπειρία σχετικά με υψηλές δόσεις παραμένει περιορισμένη. Σε κάθε περίπτωση, οι υψηλές δόσεις πρέπει να χορηγούνται υπό στενή επίβλεψη. Οι δόσεις πρέπει να αυξάνονται σε διαστήματα περίπου 2 εβδομάδων ή περισσότερο, με ελάχιστο διάστημα 4 ημερών μεταξύ κάθε αύξησης. Εάν δεν παρατηρήσει ανταπόκριση μετά από 2-4 εβδομάδες, κανένα όφελος δεν μπορεί να αποκτηθεί από τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα έντονα επεισόδια μείζονος κατάθλιψης απαιτούν συνήγη φαρμακολογική θεραπεία για τουλάχιστον 4-6 μήνες. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να απαιτήσουν μεγαλύτερα διαστήματα θεραπείας (δείτε ενότητα 5.1). Οι θερπάντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν περιοδικά τη συνεχιζόμενη ανάγκη για θεραπεία με βενλαφαζίνη. **Παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών:** Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών (παράκωλυση, αναφερθεί στην ενότητα 4.4). Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή απέτυχαν να επιδείξουν αποτελεσματικότητα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με τη χαμηλότερη συνηθισμένη δόση. Κατά την εξαρτημική της δόσης, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περίπτωση αύξησης της (δείτε ενότητα 4.4). Μείωση δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας GFR 10-70 mg/ml. Η ημερήσια δόση πρέπει να μειωθεί κατά 25-50%. Η συνολική ημερήσια δόση της βενλαφαζίνης πρέπει να μειωθεί κατά 50% για ασθενείς που υποβάλλονται σε αμωκαβαθροή. Η χορήγηση πρέπει να ληφθεί χώρα μετά την ολοκλήρωση της αμωκαβαθροής.
Σε ενδίαμεση σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (χρόνος προθρομβίνης 14-18 s): Η ημερήσια δόση πρέπει να μειώνεται σε 50%. Σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια περαιτέρω μείωση. Η απόσχιση διακοπή πρέπει να αποφευχθεί. Κατά τη διακοπή της θεραπείας με βενλαφαζίνη, η δόση πρέπει να μειωθεί σταδιακά μέσα σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον μισού με δύο εβδομάδων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αντίστροφης απόσυρσης (δείτε ενότητα 4.4 και ενότητα 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης αντίστροφης συμπτωμάτων μετά από μείωση της δόσης ή μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επιστροφή στην προηγούμενη δόση πρέπει να τεθεί υπό εξέταση. Ακολούθως, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει τη μείωση της δόσης αλλά σε πιο σταδιακό ρυθμό.

4.3 Αντενδείξεις

Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολέα MAO ή μέσα σε 14 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MAO. Χρονικό διάστημα 7 ημερών πρέπει να περάσει μετά τη διακοπή της βενλαφαζίνης προκειμένου να ξεκινήσει θεραπεία με αναστολέα MAO 7 (δείτε ενότητα 4.5). Υπεραισθησία στη βενλαφαζίνη ή σε οποιοδήποτε από τα εκδόχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:
Χρόνος σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών: Το Velept® XR δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Σχετικές με αυτοκτονία συμπεριφορές (απόπειρα και σκέψεις αυτοκτονίας) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντίθεση συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές μελέτες μεταξύ παιδιών και εφήβων που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Εάν, βάσει της κλινικής ανάγκης, ληφθεί απόσχιση θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για ενδεχόμενη εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας για παιδιά και εφήβους σχετικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωστική και συμπεριφορική εξέλιξη.
Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας: Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμών και αυτοκτονίας (σχετικά με αυτοκτονία περιστατικά). Ο κίνδυνος αυτός επιμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική υποχώρηση. Πιθανώς να μην εμφανιστεί κάποια βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να τεθούν υπό στενή παρακολούθηση την εμφάνιση βελτίωσης. Η γενική κλινική εμπειρία έχει αποδείξει ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώτα στάδια της ανάρρωσης. Οι ασθενείς με ιστορικό σχετικών με αυτοκτονία περιστατικών ή εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων και απόπειρας αυτοκτονίας και πρέπει να τεθούν υπό προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετά-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών για αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ψυχιατρικές διαταραχές επέδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με χρήση αντικαταθλιπτικών σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών. Στενή επίβλεψη των ασθενών και συγκεκριμένα εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα στην αρχή και μετά από αλλαγή της δόσης. Οι ασθενείς (όπως και οι φροντιστές τους) πρέπει να είναι ενημερωμένοι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης οποιασδήποτε κλινικής επιδείξεως, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων αυτοκτονίας, καθώς και συνιστάται αλλαγή στη συμπεριφορά ή την άμεση παρακολούθηση της συμβουλής, εάν τα εν λόγω συμπτώματα εμφανιστούν. Ασθενείς (και φροντιστές) πρέπει να είναι ενημερωμένοι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για την εμφάνιση τέτοιων περιστατικών και την άμεση αναζήτηση ιατρικής συμβουλής, εάν τα εν λόγω συμπτώματα εμφανιστούν. Σε όλους τους καταθλιπτικούς ασθενείς, ο κίνδυνος αυτοκτονίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επομένως, στους ασθενείς πρέπει να δίδεται περιορισμένος αριθμός κάψουλων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Επιθετικότητα: Όπως συμβαίνει και με άλλα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, επιθετική συμπεριφορά μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη, κατά τη μείωση της δόσης και στο τέλος της θεραπείας. Επομένως, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς.
Ακαθάρσια/ψυχοκινητική ακεναιμία: Η χρήση του VEN έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ακαθαρσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από υποκεμακική διάρροση ή ενοχλητική ακεναιμία και ανάγκη για συχνή αλλαγή θέσης, η οποία συνοδεύεται από ακανόνιστο του ατόμου να καθίσει ή να παραμείνει ακίνητο. Το σύμπτωμα αυτό είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να αποβεί επιβλαβής.

Μανία/υπομανία: Μανία/υπομανία μπορεί να εμφανιστεί σε μικρό αριθμό ασθενών με διαταραχές διάθεσης όταν τους χορηγούν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της βενλαφαζίνης. Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με οικογενειακή ή προσωπική ιστορικό διπολικής διαταραχής. Κατά τη θεραπεία της καταθλιπτικής φάσης της μανιακής - καταθλιπτικής ψύχωσης, η κατάσταση μπορεί να εξελιχθεί σε μανιακή φάση.
Επιληπτικές κρίσεις: Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σπάνια. Όπως και με τα υπόλοιπα αντικαταθλιπτικά, προσεκτική παρακολούθηση - μαζί με τακτική και αυστηρή παρακολούθηση του ασθενή - απαιτείται σε ασθενείς με επιληψία και / ή οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο. Σε περίπτωση εμφάνισης κρίσεων, η θεραπεία πρέπει να ανασταλεί.
Σύνδρομο σεροτονίνης: Λόγω του μηχανισμού δράσης της βενλαφαζίνης και του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, προσοχή απαιτείται κάθε φορά που η βενλαφαζίνη πρέπει να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ουσιές που επηρεάζουν τα συστήματα σεροτονεργικών νευροδιδραστικών π.χ., τρυπτανές, εκλεκτικές αναστολέες MAO (μολοβεμίδιο, τολοξατόνη), λινεζολιδίνη, EAΕΣ (Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόληψης Σεροτονίνης) ή λιθιο (δείτε ενότητα 4.5).

Νευροληπτικό κοκλήθος σύνδρομο: Όπως συμβαίνει και με τους EAΕΣ, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πήδη λαμβάνουν αντιψυχωτικά, καθώς συμπτώματα που υποδεικνύουν νευροληπτικό κοκλήθος σύνδρομο έχουν αναφερθεί με τον εν λόγω συνδυασμό (δείτε ενότητα 4.5).
Μυϊορραξία και γλαυκώμα στενής γωνίας: Μυϊορραξία έχει αναφερθεί σε ορισμένους με βενλαφαζίνη. Επομένως, οι ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή που διατρέχουν κίνδυνο γλαυκώματος στενής γωνίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Ηπατική και νεφρική λειτουργία: Πριν την έναρξη της θεραπείας, η ηπατική και νεφρική λειτουργία πρέπει να ελεγχθούν. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική διαταραχή, η κλάρωση της βενλαφαζίνης και του ενεργού μεταβολίτη της υπήρξε μειωμένη ενώ η ημίωλη απέκκριση των εν λόγω ουσιών παρατήθηκε. Μικρότερη και λιγότερο συχνή δόση μπορεί να απαιτηθεί. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντικαταθλιπτικά, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με την κατάλληλη προσοχή τους εν λόγω ασθενείς.
Διαβήτης: Για ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη, η θεραπεία με EAΕΣ/EAEN μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο γλυκόζης. Η δόση της ινσουλίνης και / ή τα από του στόματος αντιδιαβητικά ενδεχομένως να απαιτηθούν ρυθμίση.

Υπονατριαιμία και SIAΔH: Μια μικρά αναφορά έχει υπάρξει σε συσχετισμό με αντικαταθλιπτικά (συμπεριλαμβανομένων EAΕΣ) για περιπτώσεις υπονατριαιμίας και δευτερευόντως έως παροδικού SIAΔH (Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιούρητικής Ορμόνης). Στο μεγαλύτερο βαθμό, τα συμπτώματα εμφανίζονται σε ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά ή εκείνους που υπερέβαν από έλλειμμα κύου λόγω άλλων αιτιών. Σε έρευνα που διεξήχθη μετά την κυκλοφορία στην αγορά, ελάχιστες σπάνιες και αυθόρμητες αναφορές SIAΔH είχαν υπάρξει κατά τη διάρκεια χρήσης της βενλαφαζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Παρόλο που τα περιστατικά αυτά εμφανίστηκαν σε σχέση με τη θεραπεία βενλαφαζίνης, κανείς γνωστός κλινικός συσχετισμός δεν έχει τεκμηριωθεί. Σπάνιες περιπτώσεις υπονατριαιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη, κυρίως μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίες επέστρεψαν στα κανονικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Προσοχή απαιτείται όταν η βενλαφαζίνη χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα εάν οι ασθενείς αυτοί χρησιμοποιούν διουρητικά ή εάν πάσχουν διαφορετικά από έλλειμμα κύου.

Προσεκτική παρακολούθηση μαζί με τακτική και αυστηρή παρακολούθηση του ασθενή απαιτείται σε περιπτώσεις:
 • Διαταραχών ύπνου (π.χ., προσωπική υπερίπνοση, παρόλο που τέτοια πρόβλημάτα δεν αναμένονται, καθώς η ανταγωνιστική επίδραση της βενλαφαζίνης είναι μικρή)
 • Όξeos γλαυκώματος στενής γωνίας, αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (και πάλι, ο κίνδυνος προβλημάτων είναι μικρός λόγω της μικρής ανταγωνιστικής επίδρασης της βενλαφαζίνης)
 • Χαμηλής ή υψηλής πίεσης αίματος
 • Καρδιακών καταστάσεων όπως ανωμαλίες αγωνισμότητας, σπληνική και πρόσφοτα εμφράγματα του μυοκαρδίου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τυπικές προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται ενώ τα συγχρηγόμενα φάρμακα πρέπει να δροσολόγηται προσεκτικά.

Καρδιαγγειακές παθήσεις, υψηλή ή χαμηλή πίεση αίματος: Σχετικές με τη δόση αύξησης της πίεσης του αίματος έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές, ιδιαίτερα με ημερησίες δόσης άνω των 200 mg. Οι παρατεταμένες αυξήσεις της πίεσης του αίματος μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις. Μέτρηση της πίεσης του αίματος συνιστάται, επομένως, για ασθενείς που λαμβάνουν βενλαφαζίνη. Για ασθενείς που εμφανίζουν παρατεταμένη αύξηση της πίεσης του αίματος (σοβαρή και μη ελεγχόμενη υπέρταση) ενώ λαμβάνουν βενλαφαζίνη, η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας πρέπει να τεθούν υπό εξέταση. Αυξημένες του καρδιακού ρυθμού μπορεί να εμφανιστούν, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς οι υποκειμένες καταστάσεις των οποίων ενδεχομένως να τεθούν σε κίνδυνο από αυξημένη του καρδιακού ρυθμού. Σημαντικές αλλαγές στον έλεγχο της πίεσης αίματος (υπέρταση και υπόταση) και ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας έχουν παρατηρηθεί. Ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ενώ έχει αναφερθεί πιθανός συσχετισμός μεταξύ βενλαφαζίνης και οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Επομένως, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία, οξεία εγκεφαλική - αγγειακή νόση ή άλλο τεκμηριωμένο καρδιακό νόσημα το οποίο μπορεί να αυξηθεί στο κίνδυνο κολικών αρρυθμιών. Σημαντικές αλλαγές στα διαστήματα PR, QRS ή QTc έχουν παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βενλαφαζίνη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών.

Υπερβολοδωρολαμία: Κλινικά σχετική αύξηση της χοληστερίνης ορού παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν βενλαφαζίνη για τουλάχιστον 3 μήνες σε ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο μακροπρόθεσμες μελέτες. Κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης θεραπείας, προσοχή απαιτείται με τα επίπεδα χοληστερίνης ορού του ασθενή. Κατά την έναρξη της υπερχοληστερολαμίας, κλινική εξέταση απαιτείται σχετικά με το αν θα αντιμετωπιστεί η εν λόγω διαταραχή ή αν ο ασθενής θα μεταβεί σε οξύμα με άλλο αντικαταθλιπτικό.
Ηλικιωμένοι: Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι συχνά πιο ευαίσθητοι στα αντικαταθλιπτικά. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την αύξηση της δόσης (δείτε ενότητα 4.2).
Κίνδυνος αμωραργίας: Ο κίνδυνος αμωραργίας από το δέρμα ή το βλεννογόνο μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βενλαφαζίνη. Όπως συμβαίνει και με άλλες ουσιές που αναστέλλουν την επαναπρόληψη σεροτονίνης, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αμωραργίας από το εν λόγω σπμα.

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με Velept® XR: Τα συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή της θεραπείας είναι συχνά, ιδιαίτερα όταν η διακοπή είναι απότομη (δείτε ενότητα 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας και δόσης της θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Ζάλη, αισθητήριες διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης παραορθότητας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων απνίας και έντονων νυκτινών), ταράχη ή ανομία, ναυτία και/ή εμετός, τρόμος και πονοκέφαλος είναι οι αντιδράσεις που αναφέρονται πιο συχνά. Γενικά, τα συμπτώματα αυτά είναι ήπια έως μέτρια. Παρόλα αυτά, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά από απόψεως έντασης. Εμφανίζονται συνήθως εντός των πρώτων ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας αλλά οι αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που ακούσια έχασαν μια δόση είναι εξαιρετικά σπάνιες. Σε γενικές γραμμές, τα εν λόγω συμπτώματα περιορίζονται από μόνα τους και συνήθως επιλύονται μέσα σε 2 εβδομάδες, παρόλο που σε κάποια άτομα μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Συμβουλευτείτε, επομένως, το να ελαττώνονται σταδιακά κατά τη διακοπή της θεραπείας μέσα σε χρονικό διάστημα αρκετών εβδομάδων ή μηνών ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή (δείτε «Συμπτώματα Απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με VEN» ενότητα 4.2).

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Αναστολέας MAO: Ανεπιθύμητες ενέργειες (κάποιες από τις οποίες υπέρβαρες) έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία βενλαφαζίνης ξεκίνησε λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MAO, καθώς και σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με αναστολέα MAO ξεκίνησε λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με βενλαφαζίνη. Στις αναφορές περιλαμβάνονται: τρόμος, μυοκλονία, εφίδρωση, ναυτία, εμετός, εξόφιες, ζάλη, υπερθέρμια με ενδείξεις που μοιάζουν με νευροληπτικό κοκλήθος σύνδρομο, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις και θάνατος. Οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόληψης σεροτονίνης (EAΕΣ) / αναστολέων MAO: υπερθέρμια, δυσκαμψία, μυοκλονία, αυτόνομη αστάθεια με ταχεία διακυμάνση των ζωτικών ενδείξεων, αλλαγές της διανοητικής κατάστασης (συμπεριλαμβανομένης ακραίας αναόλησης, η οποία εξελίσσεται σε ντελιρίο και κόμα) και ενδείξεις που μοιάζουν με νευροληπτικό κοκλήθος σύνδρομο. Υπό το φως των εν λόγω αντιδράσεων και των σοβαρών (κάποιες φορές θανατηφόρων) αλληλεπιδράσεων που έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση - ή ως αποτέλεσμα άμεσης επακόλουθης χρήσης - αναστολέα MAO ή άλλων αντικαταθλιπτικών με παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με εκείνες της βενλαφαζίνης, η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολέα MAO ή εντός 14 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MAO. Τουλάχιστον 7 ημέρες πρέπει να περάσουν μετά τη διακοπή της θεραπείας με βενλαφαζίνη προτού ξεκινήσει θεραπεία με αναστολέα MAO (δείτε ενότητα 4.3). Κατά την έναρξη της θεραπείας με βενλαφαζίνη 14 ημέρες μετά από αναστολέα MAO, συνιστάται να ξεκινήσετε με απάξ ημερήσια δόση 37.5 mg βενλαφαζίνης για τις πρώτες ημέρες. Οι ανώτεροι συστώσεις για τα συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με αναστολέα MAO και της έναρξης της θεραπείας με βενλαφαζίνη βασίζονται σε δεδομένα για μη αναστρέψιμους αναστολέα MAO. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται μεταξύ της διακοπής της μολοβεμίδης (αναστρέψιμο αναστολέα MAO) και της έναρξης της θεραπείας με βενλαφαζίνη μπορεί να είναι μικρότερο των 14 ημερών. Παρόλα αυτά, δεδομένου του κινδύνου ανεπιθύμητων αντιδράσεων (όπως νεφρική/ανάσχιση) που σχετίζονται με αναστολέα MAO, επαρκώς κοινό διάστημα πρέπει να περάσει κατά τη μετάβαση των ασθενών από μολοβεμίδη σε βενλαφαζίνη. Για τον καθορισμό του κατάλληλου χρονικού διαστήματος μεταξύ των θεραπειών, οι φαρμακολογικές ιδιότητες της μολοβεμίδης, καθώς και η κλινική εκτίμηση κάθε ασθενή από τον ιατρό πρέπει να τεθούν υπόψη.
Δραστικές ουσιές με κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης: Λόγω του μηχανισμού δράσης της βενλαφαζίνης και του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, προσοχή απαιτείται κάθε φορά που η βενλαφαζίνη πρέπει να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ουσιές που επηρεάζουν τα συστήματα σεροτονεργικών νευροδιδραστικών π.χ., τρυπτανές, επιλεκτικές αναστολέες MAO (μολοβεμίδιο, τολοξατόνη), λινεζολιδίνη, EAΕΣ ή λιθιο (δείτε ενότητα 4.4).
Δραστικές ουσιές με κίνδυνο νευροληπτικού κοκλήθους συνδρόμου: Όπως συμβαίνει με τους EAΕΣ, η βενλαφαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ασθενείς που πήδη λαμβάνουν αντιψυχωτικά, καθώς συμπτώματα που υποδεικνύουν νευροληπτικό κοκλήθος σύνδρομο έχουν αναφερθεί με τον εν λόγω συνδυασμό (δείτε ενότητα 4.5).
Άλλα και βήτα συμπαθητικομημητικά: Τα άλλα και βήτα συμπαθητικομημητικά (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη) που χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις αμωστατικής διαδικασίας όπου εμπλεκτόνται υποδοχείς ενόσους και ενόσους στα όλα ενδεχομένως να προκαλέσουν διαταραχή του κυλικού ρυθμού λόγω αύξησης της καρδιακής ευσθεσιότητας. Η βενλαφαζίνη σε συνδυασμό με άλλα και βήτα συμπαθητικομημητικά σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης μπορεί να επιφέρει παροξυσμική υπέρταση με ενδεχομένως διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (αναστολή της εισόδου του συμπαθητικομημητικού φαρμακευτικού προϊόντος στη συμπαθητική ίνα).
Βότανο Hypericum perforatum: Η ταυτόχρονη χρήση βενλαφαζίνης με προϊόντα που περιέχουν το βότανο Hypericum perforatum μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματικοποίηση της σεροτονεργικής δραστηριότητας με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.
Ηλεκτροσασμοθεραπεία: Η κλινική εμπειρία της ταυτόχρονης χρήσης βενλαφαζίνης και ηλεκτροσασμοθεραπείας είναι περιορισμένη. Καθώς παρατεταμένη δραστηριότητα επιλεκτικών κρίσεων έχει αναφερθεί με την ταυτόχρονη χρήση αντικαταθλιπτικών EAΕΣ, συνιστάται προσοχή.
Αλκοόλ: Το φαρμακοκινητικό προφίλ της βενλαφαζίνης, της ODV και της αιθανόλης δεν εμφανίζει αλλαγή κατά τη χορήγηση αιθανόλης (0.5 g/kg, άπαξ ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές. Εχει επιδειωθεί ότι η βενλαφαζίνη δεν αυξάνει τη ραβδόση που προκαλεί η αιθανόλη στις διανοητικές ή κινητικές δεξιότητες. Παρόλα αυτά, όπως συμβαίνει με όλα τα δραστικά στο ΚΝΣ φάρμακα, στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για μη καταναλώσει αλκοόλ σε συνδυασμό με βενλαφαζίνη.
Αντιψυχή: Προσοχή απαιτείται κατά την ταυτόχρονη χρήση επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόληψης σεροτονίνης (EAΕΣ) με αντιψυχή (ΜΣΑΦ, παράκωλυτα σαλικυλικά οξέος, τιλοπιδίνη κ.τ.λ.) ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αμωραργίας. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές πέψης.
Σκευάσματα απώλειας βάρους: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βενλαφαζίνη σε συνδυασμό με σκευάσματα απώλειας βάρους (συμπεριλαμβανομένης φαιτερίνης) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής βενλαφαζίνης και σκευασμάτων απώλειας βάρους δεν συνιστάται. Η υδροχλωρική βενλαφαζίνη, από μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα, δεν ενδεδεικνύεται για την απώλεια βάρους.
Κλοζαπίνη: Έχουν υπάρξει αναφορές αυξημένων επιπέδων κλοζαπίνης, τα οποία σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως επιληπτικές κρίσεις μετά τη χορήγηση βενλαφαζίνης.
Βαροραξίνη: Αποτελεσματικοποίηση των αντιψυχωτικών επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων του χρόνου προθρομβίνης (PT), του μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης ή της διεθνούς ομοιοποιημένης αναλογίας (INR) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βαροραξίνη μετά την προσθήκη βενλαφαζίνης.
Λιθιο και διαζεπάμ: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βενλαφαζίνης και της O-δεμεθυλοβενλαφαζίνης (ODV) δεν τροποποιήθηκαν κατά τη χορήγηση βενλαφαζίνης (σε καθορισμένο δοσολογικό σχήμα 50 mg κάθε 8 ώρες) σε υγιείς εθελοντές μαζί με διαζεπάμ (μονή δόση των 10 mg) ή λιθιο (μονή δόση των 600 mg). Η χορήγηση βενλαφαζίνης δεν είχε καμία επίδραση στα ψυχοκινητικά και ψυχομετρικά αποτελέσματα που προέβλεψαν από το έλεγχό. Έχουν υπάρξει αναφορές αλληλεπίδρασης μεταξύ λιθίου και βενλαφαζίνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα λιθίου.
Σιμετιδίνη: Η ομεπρίνη αναστέλλει το μεταβολισμό πρώτης διόδου της βενλαφαζίνης αλλά χωρίς εμφανείς επιδράσεις στο σχηματισμό ή την απέκκριση της O-δεμεθυλοβενλαφαζίνης (ODV), η οποία υπάρχει σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες στη συστηματική κυκλοφορία. Η ρύθμιση της δόσης θα φανούν περιπτώσεις που την ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαζίνης και ομεπρίνης. Στους ηλικιωμένους ασθενείς ή τους ασθενείς εκείνους με ηπατική διαταραχή, η αλληλεπίδραση ενδεχομένως να είναι πιο έντονη και να ενδεδεικνύεται κλινικός έλεγχος κατά τη χορήγηση βενλαφαζίνης με ομεπρίνη.
Ρισπεριδίνη: Κατά την ταυτόχρονη χρήση βενλαφαζίνης και ρισπεριδίνης, η βενλαφαζίνη αύξησε την AUC (+32%) της ρισπεριδίνης και μείωσε την CL_R (-38%) ενώ η AUC της 9-υδρορριπεριδίνης και η δραστική μερίδα (ρισπεριδίνη και 9-OH-ρισπεριδίνη) δεν τροποποιήθηκαν σημαντικά.
Ινδιναβίτη: Σε φαρμακοκινητική μελέτη με ινδιναβίτη επιδείχθηκε 28% μείωση της AUC και 36% μείωση του C_{max} για την ινδιναβίτη. Η ινδιναβίτη δεν επηρεάστηκε τη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης και της ODV. Η κλινική σημασία της εν λόγω αλληλεπίδρασης παραμένει άγνωστη.
Αλλοπεριδόλη: Η βενλαφαζίνη, όταν χορηγηθεί από συνήθεις δυναμικές ισορροπίες, αντέτειλε την όλη κλίση κίνησης από του στόματος χορηγούμενης δόσης αλλοπεριδόλης, γεγονός το οποίο επέφερε αύξηση της AUC της αλλοπεριδόλης. Επιπλέον, η C_{max} της αλλοπεριδόλης αυξήθηκε κατά την ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαζίνης ενώ οι τιμές της ημίωλης απέκκρισης (t_{1/2}) παρέμειναν αμετάβλητες. Ο μηχανισμός εξήγησης του εν λόγω εφρήματος παραμένει άγνωστος.
Ιμωπραζίνη: Η υπαρμιτρίνη αναστέλλει μερικώς το σχηματισμό της O-δεμεθυλοβενλαφαζίνης που τυγχάνει μεσοβιολογίας από το CYP2D6. Παρόλα αυτά, η συνολική συγκέντρωση και των δύο δραστικών ουσιών (βενλαφαζίνης και O-δεμεθυλοβενλαφαζίνης (ODV)) δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση ιμωπραζίνης και συνεπώς δεν απαιτήθηκε καμία ρύθμιση δόσης. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιμωπραζίνης και της 2-OH-ιμωπραζίνης δεν επηρεάστηκαν από τη βενλαφαζίνη. Παρόλα αυτά, οι τιμές των AUC, C_{max} και C_{min} της βενλαφαζίνης αυξήθηκαν κατά περίπου 35% παρουσία της βενλαφαζίνης. Υπήρξε 2.5 - 4.5 φορές αύξηση της AUC της 2-OH-βενλαφαζίνης. Καμία απόδειξη δεν παρασχέθηκε από αναδρομική αξιολόγηση ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ταυτόχρονη χορήγηση βενλαφαζίνης και αντιπυρετικών ή υπογκλυμικών παραγόντων σε κλινικές δοκιμές σχετικά με κάποια συμβατότητα μεταξύ της βενλαφαζίνης με βενλαφαζίνη και της βενλαφαζίνης με τέτοιου είδους παράγοντες. Κλινικές μελέτες πάνω στην επίδραση της χρήσης

συνδυασμών βενλαφαζίνης και άλλων αντικαταθλιπτικών δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν τα CYP2D6 και CYP3A4: Οι βασικές οδοί απεκρίσεως της βενλαφαζίνης είναι μέσω των CYP2D6 και CYP3A4. Η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται αρχικά στο ήπαρ από το ισοένζυμο CYP2D6 στον ενεργό μεταβολίτη της, την Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη (ODV) και από το ισοένζυμο CYP3A3/4 σε Ν-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη. Βάσει του φαρμακευτικού προφίλ της βενλαφαζίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα CYP2D6, κλινικά ρυθμισή δόσης δεν απαιτείται στους εν λόγω ασθενείς. Αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χρήση βενλαφαζίνης με αναστολείς CYP2D6 και CYP3A4 (οι δύο πιο σημαντικές οδοί απεκρίσεως) δεν έχουν μελετηθεί. Παρόλο που το CYP3A4 αποτελεί μικρή οδό μεταβολισμού της βενλαφαζίνης σε σχέση με το CYP2D6, υπάρχει ενδεχόμενο κλινικά σημαντικής φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των αναστολέων του μεταβολισμού που τυγχάνει μεσολάβησης από CYP3A4 και της βενλαφαζίνης, καθώς και τέτοιο θα μπορούσε να επιφέρει αυξημένα επίπεδα βενλαφαζίνης στο πλάσμα σε άτομα με κακό μεταβολισμό του CYP2D6 (7% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού). Συνεπώς, δραστικοί αναστολείς CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, εριθρομυκίνη, σιμετιδίνη, βεραπαμίλη) ή συνδυασμοί φαρμάκων που αναστέλλουν τόσο το CYP3A4 όσο και το CYP2D6 πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με βενλαφαζίνη μόνο εάν ενδείκνυται αυστηρά. Σε φαρμακοκινητική μελέτη επιδειχθηκε αύξηση των επιπέδων AUC (+36%) σε άτομα με εκτετα μεταβολισμό του CYP2D6 ενώ πολύ υψηλές αυξήσεις (έως περίπου 200%) της AUC παρατηρήθηκαν σε κάποια άτομα με κακό μεταβολισμό του CYP2D6.

Δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από το κύριο ένζυμο P450: Σε in vitro και/ ή in vivo μελέτες έχει επιδειχθεί ότι η βενλαφαζίνη είναι ένας σχετικά αδύναμος αναστολέας του CYP2D6 και ότι δεν ανταλλάσει τα CYP1A2, CYP2C9 ή CYP3A4. Η πρόδηση της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης σε πρωτεΐνη πλάσματος είναι 27% και 30% αντιστοίχως. Επομένως, η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που προκαλούνται από την πρόσδεση της βενλαφαζίνης και του σημαντικού μεταβολίτη της σε πρωτεΐνη είναι απίθανη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση βενλαφαζίνης από έγκυες γυναίκες. Η περιορισμένη εμπειρία έως σήμερα δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ότι αφορά στην κύηση ή το σπυρμένο παιδί. Σε μελέτες σε ζώα έχει επιδειχθεί αναπαραγωγική τοξικότητα (δείτε ενότητα 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους παραμένει άγνωστος. Εάν η βενλαφαζίνη χρησιμοποιείται χρονικά έως τη στιγμή του τοκετού, η εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης στο νεογνό/ντο βρέφος πρέπει να τεθεί υπόψη. Η βενλαφαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία: Η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Οι επιδράσεις της εν λόγω απεκρίσεως για το βρέφος που θηλάζει παραμένουν ασαφείς. Επομένως, πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη συνέχιση/ διακοπή του θηλασμού ή της συνέχισης/ διακοπή της θεραπείας με βενλαφαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με βενλαφαζίνη για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η βενλαφαζίνη δεν επηρεάζει τα ψυχοκινητικά, γνωστικά ή συνδεδεμένα μετρίβη συμπεριφορών των υγιών ενήλικων. Παρόλα αυτά, κάθε ψυχοδραστικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αναστείλει την κρίση και την ικανότητα καθαρής σκέψης και οδήγησης αυτοκινήτου. Οι ασθενείς πρέπει επομένως να προσδιορισθούν για ενδεχόμενη βλάβη της ικανότητας τους να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ασθενείς με κατάλληλη εμφανίζουν πολλά συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται (ή σχετίζονται) με την κλινική κατάσταση της ασθένειας. Συνεπώς, είναι κάποιες φορές δύσκολο να καθοριστεί αν τα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι αποτέλεσμα της ίδιας της ασθένειας ή αν πρόκειται πράγματι για ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά αύξουσας σοβαρότητας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν χωριστεί στις παρακάτω κατηγορίες:

Πολύ συχνά: ≥1/10
Συχνά: ≥1/100 έως <1/10
Όχι συχνά: ≥1/1.000 έως <1/100
Σπάνια: ≥1/10.000 έως <1/1.000
Πολύ σπάνια: <1/10.000, άγνωστο (δεν μπορεί να υπολογιστεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων)

Διευρευνήσεις:

Σπάνια: παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας.

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνά: αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης ταχυκαρδίας.
Πολύ σπάνια: διάστημα QRS και επιμήκυνση QT, κοιλιακή ιδιορρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης ριθμοειδούς ταχυκαρδίας), καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαταραχές αίματος και λευκικού συστήματος:

Όχι συχνά: εκχύμωση, αιμορραγία βλενογόνου.
Σπάνια: παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, θρομβοκυτταροπενία
Πολύ σπάνια: δυσκρασίες αίματος (συμπεριλαμβανομένων ακοκκιοκυττάρωσης, απλαστικής αναμίας, ουδετεροπενίας και πανκυτταροπενίας).

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Συχνά: υπνηλία, ζάλαδα, πονοκέφαλος, αυξημένος μυϊκός τόνος, παραισθησία, τρόμος.
Όχι συχνά: μυοκλονία.
Σπάνια: επιληπτικές κρίσεις, νευροληπτικό κακοήθες σύνδρομο (NKZ), σύνδρομο σεροτονίνης.
Πολύ σπάνια: εξοπυραϊδικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων δυστονίας και δικακινρίας), όψιμη δυσκινησία.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Συχνά: μη φυσιολογική προσαρμογή, μυδρίαση, οπτικές διαταραχές
Πολύ σπάνια: γλαύκωμα στενής γωνίας, οξύ γλαύκωμα.

Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου:

Όχι συχνά: εμβόη.

Αιτανευτικές – Φωρακικές διαταραχές, διαταραχές μεσοθαλάκκιο:

Συχνά: χαμοσμητό.
Πολύ σπάνια: πρωνοφθμική πνευμονία με συμπτώματα όπως δύσπνοια, πόνο στο στήθος.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνά: μειωμένη όρεξη, δυσκοιλιότητα, ναυτία, εμετός, ξηροστομία.
Όχι συχνά: αλλαγή όρεξης, τριήμερο νωπιά, διάρροια.
Πολύ σπάνια: παγκρεατίτιδα.

Νευρικές και ουρικές διαταραχές:

Συχνά: βλάβη ούρησης (συγκεκριμένα, ουρική επιτακτικότητα).
Όχι συχνά: κατακράτηση ούρων.

Διαταραχές δερμάτων και υποδόριο ιστού:

Συχνά: εφίδρωση (συμπεριλαμβανομένων νευτρικών εφιδρώσεων).
Όχι συχνά: δερματίτιδα, αντιδράσεις φωτοαισθησίας, εξάνθημα, αλωπεκία.
Πολύ σπάνια: πολυμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens – Johnson, φαγογούρα, κνησμός, κνίδωση.

Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικών ιστών:

Πολύ σπάνια: ραβδομυόλυση.

Ενδοκρινικές διαταραχές:

Πολύ σπάνια: αυξημένα επίπεδα προλακτίνης.

Διαταραχές μεταβολισμού και θνήξης:

Συχνά: αυξημένη χοληστερίνη ορού (ιδιαιτέρως σχετιζόμενη με μακροπρόθεσμη θεραπεία και ενδεχομένως κατά τη χρήση υψηλών δόσεων), απώλεια βάρους.

Όχι συχνά: υπονατριαιμία, πρόληψη βάρους.

Σπάνια: σύνδρομο ακατάλληλης αντιδραστικής ορμόνης (SIADH).

Ανεγαστικές διαταραχές:

Συχνά: υπέρταση, αγγειοδιαστολή (συνθεβέστερα ευρύθραση), εκχύμωση, αιμορραγία βλενογόνου μεμβράνης, υπόταση, ορθοστατική υπόταση, συγκοπή, αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης εγκαρδιακής αιμορραγίας), γαστρεντερική αιμορραγία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σημείο χορήγησης:

Συχνά: ασθένεια / κόπωση.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνά: αντίδραση υπεραισθησίας.
Πολύ σπάνια: αναφυλαξία.

Ιστοχημικές διαταραχές:

Όχι συχνά: μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, ηπαιτίτιδα.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών:

Συχνά: μη φυσιολογική εκπεριμύτιση / οργασμός (άνδρες), ανοργασία, στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη σεξουαλική ορμή.
Όχι συχνά: μη φυσιολογικός οργασμός (γυναίκες), εμμηνορροια.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνά: μη φυσιολογικά όνειρα, απύπνια, νευρική κατάσταση, καταστολή, ταραχή, απάθεια, παραισθησίες, μανιακές αντιδράσεις, σκέψεις αυτοκτονίας / αυτοκτονική συμπεριφορά, ψυχοκινητική ακινησία / ακαθάρια (δείτε ενότητα 4.4).

Πολύ σπάνια: ντελίριο.

Τα ακόλουθα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια έρευνας μετά την κυκλοφορία στην αγορά:

Καρδιαγγειακές διαταραχές: καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, πόνος στο στήθος, καρδιακή βλάβη.
Αναπνευστικές διαταραχές: διάμεση πνευμονία
Γαστρεντερικές διαταραχές: παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές αίματος και λευκικού συστήματος: αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης εγκαρδιακής αιμορραγίας), δυσκρασίες αίματος (συμπεριλαμβανομένων ακοκκιοκυττάρωσης, απλαστικής αναμίας, ουδετεροπενίας και πανκυτταροπενίας).
Ψυχιατρικές διαταραχές: ταραχές ντελίριο.

Επιπλέον έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Γενικές διαταραχές: πονοκέφαλος, κοιλιακό άλγος, πόνος στην πλάτη, σύνδρομο που μοιάζει με γρίπη, πόνος, λιωμάζεις.
Αναπνευστικές διαταραχές: φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, ιγμορίτιδα.
Παρόλο που οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βενλαφαζίνη, δεν υπάρχει νόσος αιτιώδης σύνδεσμος με το

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με ΕΑΕΣ:

Η διακοπή της βενλαφαζίνης (ιδιαιτέρως όταν είναι απότομη) οδηγεί συχνά σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζαλάδα, αισθησιακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων απύπνιας και ένονων ονείρων), ταραχή ή ανισυχία, ναυτία και/ή εμετός, τρόμος και πονοκέφαλος είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ενέργειες. Γενικά, τα περισσότερα αυτά είναι ήπια έως μέτρια και περιορίζονται από μόνα τους. Παρόλα αυτά, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και / ή παρατεταμένα. Συνιστάται, επομένως, όταν η θεραπεία με βενλαφαζίνη δεν είναι πλέον απαραίτητη, να πραγματοποιείται σταδιακή διακοπή μέσω μείωσης της δόσης (δείτε ενότητες 4.2 και 4.4).

4.9 Υπερδόσολογία

Έχουν αναφερθεί αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά για θανατηφόρες υπερδοσολογίες βενλαφαζίνης, ιδιαιτέρως σε συνδυασμό με αλκοόλ και/ ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Συμπτώματα: Στα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί μετά από υπερδόσολογία περιλαμβάνονται αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης (από υπνηλία έως κόμα), καθώς και ταραχή, γαστρεντερικά παράσινα όπως ναυτία, εμετός και διάρροια, τρόμος (ήπιος) υπέρταση και ταχυκαρδία. Αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (επιμήκυνση διαστήματος QT, αποκλεισμός σκέλους, επιμήκυνση QRS), κολπική και κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, επιληπτικές κρίσεις, άγχος και κόμα έχουν αναφερθεί.
Θεραπεία: Εξοφθαλμικά επαρκή διαδο άδρα, οξυγόνο και αερισμό. Η θεραπεία αποτελείται από μέτρα για τη μείωση της απορρόφησης (όπως πλύση στομάχου, εάν επιβάλλεται άμεσα μετά την κατάποση μεγάλων ποσοτήτων) ή χρήση ενεργού άνθρακα σε συνδυασμό με θετικό νάτριο) και είναι περαιτέρω συμπτωματική. Η πρόκληση εμετού δε συνιστάται εάν υπάρχει κίνδυνος αναρρόφησης. Ο καρδιακός ρυθμός και οι ζωτικές ενδείξεις πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη δεν απομακρύνονται μέσω διάλυσης. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο γνωστό αντίδοτο για τη βενλαφαζίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοδυναμική κατηγορία: άλλο αντικαταθλιπτικό, κωδικός ATC: N 06 AX 16
Η βενλαφαζίνη είναι ένα δομικά καινογενές αντικαταθλιπτικό, το οποίο δε σχετίζεται χημικά με τα τρικυκλικά, τετρακυκλικά, ή υπολοιπα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Σε προκλινικές μελέτες έχει επιδειχθεί ότι η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της, η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη (ODV), είναι δραστικοί αναστολείς της επαναπρόληψης ντοπιαμίνης σε ασπενετρο βιβόθιο.
Μελέτες σε ζώα έχουν επιδείξει ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορούν να μειώσουν την ικανότητα ανταπόκρισης των βήτα νωραδρενεργικών υποδοχέων μετά από χρόνια χορήγηση. Αντιθέτως, η βενλαφαζίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μειώνουν την ικανότητα ανταπόκρισης των βήτα νωραδρενεργικών υποδοχέων τόσο μετά από οξεία (μονή δόση) όσο και μετά από χρόνια χορήγηση. Η κλινική σημασία της εν λόγω επίδρασης παραμένει άγνωστη. Η βενλαφαζίνη και ο βασικός μεταβολίτης της φαίνεται να είναι ισοδύναμοι από απόψεως συνολικής δράσης στην επαναπρόληψη των νευροδιαβιβαστών.
Στους αρουραίους, η βενλαφαζίνη δεν έχει καμία σχέση με τους in vitro μωσοκρινικούς γολανεργικούς H1 – ισταμινικούς ή α1 υποδοχείς. Η βενλαφαζίνη δεν έχει καμία δράση αναστολής της μονοαμινοεξιδάσης (MAO).

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια: Σε μια κλινική μελέτη, οι εξωτερικοί ασθενείς – με ιστορικό επαναλαμβανόμενης κατάθλιψης, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη βενλαφαζίνη μετά από 8 εβδομάδες και είχαν διατηρήσει τη βελτίωση για την αρχική 6μηνη φάση θεραπείας ανοικτής εκτέλεσης – ανατέθηκαν τυχία σε θεραπεία συντήρησης με βενλαφαζίνη ή εικονικό φάρμακο για 12 μήνες. Σημαντικά μικρότερος αριθμός ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η βενλαφαζίνη απορροφάται σχεδόν πλήρως και υποβάλλεται σε εκτενή μεταβολισμό μέσω του οποίου σχηματίζεται ο ενεργός μεταβολίτης της, η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βενλαφαζίνης, όταν χορηγείται σε μορφή κάψουλας παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι ίδια με εκείνη της μορφής άμεσης αποδέσμευσης, περίπου 40-45%. Μετά τη χορήγηση ίσων ημερησίων δόσεων βενλαφαζίνης (είτε με τη μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης είτε ημερησίων είτε με κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως), η AUC τόσο της βενλαφαζίνης όσο και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης υπήρξε η ίδια. Μετά τη χορήγηση κάψουλας παρατεταμένης αποδέσμευσης οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαζίνης και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 6 και 9 ώρες περίπου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βενλαφαζίνης είναι χαμηλότερες και διακυμάνση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι ελαφρώς μικρότερη μετά τη χορήγηση της μορφής άμεσης αποδέσμευσης.
Κατανάλωση: Η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη εμφανίζουν περίπου 27% και 30% πρόδηση στους πρωτεΐνες πλάσματος.
Μεταβολισμός: Μετά την απορρόφηση, η βενλαφαζίνη υποβάλλεται σε εκτεταμένο προ-συστηματικό μεταβολισμό των ήπαρ. Ο βασικός μεταβολίτης της βενλαφαζίνης είναι η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη. Παρόλα αυτά, η βενλαφαζίνη μεταβολίζεται επίσης, σε Ν-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη, Ν2Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη και άλλους μικρότερος μεταβολίτες. Σε in vitro μελέτες έχει επιδειχθεί ότι ο σχηματισμός της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης καταλείπει από το CYP2D6 και ο σχηματισμός της Ν-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης από το CYP3A3/4. Ο μεταβολισμός που τυγχάνει μεσολάβησης από το CYP2D6 δεν έχει καμία σχέση με τις δόσεις βενλαφαζίνης για τα άτομα που εκτελούν καλά και κακό μεταβολισμό. Και στις δύο ομάδες, οι οδοί έκθεσης στις δραστικές ουσίες (βενλαφαζίνη και Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη) είναι η ίδια.
Απέκκριση: Η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Ποσοστό περίπου 87% της μονής δόσης βενλαφαζίνης ανακτάται στα ούρα μέσα σε 48 ώρες ως μια ή προπομιημένη βενλαφαζίνη, έμφιση Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης, άμεση Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη ή άλλοι μικροί μεταβολίτες.
Επαναλαμβάνουσα δόσολογία: Κατά την επαναλαμβάνουσα από το στάσιμος χορήγηση, οι συγκεντρώσεις βενλαφαζίνης και Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες. Στα πλάσμα του δοσολογικού εύρους 75-450 mg / Ημερησίως, η βενλαφαζίνη και η Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη επιδεικνύουν γραμμική κινητική. Καμία απροδόκτητη συγκέντρωση βενλαφαζίνης και Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης δεν παρατηρήθηκε κατά τη χρόνια χρήση σε υγιείς εθελοντές.
Αλληλεπίδραση με φαγητό και ειδικές ομάδες ασθενών: Η χορήγηση βενλαφαζίνης με φαγητό δεν επύρθη στην απορρόφηση της ή στον επακόλουθο σχηματισμό της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης. Το φύλο και η ηλικία των ασθενών δεν επύρθη σημαντικά στη φαρμακοκινητική της βενλαφαζίνης. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών έχει παρατηρηθεί μείωση 20% στην κάθαρση της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης, κάτι το οποίο ενδεχομένως να προκλήθηκε από βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, η οποία εμφανίζεται συχνά με το γήρας. Σε κάποιους ασθενείς με αντισταθμισμένη ηπατική κίρρωση, η φαρμακοκινητική τόσο της βενλαφαζίνης όσο και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης τροποποιήθηκε σημαντικά. Η μείωση τόσο του μεταβολισμού της βενλαφαζίνης όσο και της απέκκρισης της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης επέφερε υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος για τη βενλαφαζίνη και την Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνη. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η ολική κάθαρση τόσο της βενλαφαζίνης όσο και της Ο-δεσμεθυλοβενλαφαζίνης μειώθηκε και ο χρόνος ημιζωής παρατάθηκε. Η μείωση της ολικής κάθαρσης υπήρξε πιο έντονη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1 Λίστα εκδόχων

Σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης 75 mg: Περιεχόμενα κάψουλας: Hypromellose Συμπολυμερές Ammonio methacrylate (τύπου Β) Sodium larisulfate Magnesium stearate
Επικάλυψη: Βασικό συμπολυμερές butylated methacrylate 12.5% Κόλλωμα κάψουλας: Ζελατίνη Titanium dioxide (E 171) Red iron oxide (E172)
Τυπογραφικό μελάνι: Shellac Black iron oxide (E172) Propylene glycol (E1520)
Σκληρές κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης 150 mg: Περιεχόμενα κάψουλας: Hypromellose Συμπολυμερές Ammonio methacrylate (τύπου Β) Sodium larisulfate Magnesium stearate
Επικάλυψη: Βασικό συμπολυμερές butylated methacrylate 12.5% Κόλλωμα κάψουλας: Ζελατίνη Titanium dioxide (E 171) Erythrosine (127) Indigotin I (E 132)
Τυπογραφικό μελάνι: Shellac Black iron oxide (E172) Propylene glycol (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες:

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Χρόνος ζωής:

3 έτη.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες κάτω των 30°C

6.5 Φύση και συστατικά περιέκτη

PVC/PE/PVDC/Al blister

DK/H/1244-45; 1247-49; 1254-55; 1304/01-003/MR: 28 και 98 κάψουλες

DK/H/1250/01-03/MR: Blister: 7, 10, 14, 28, 29, 30, 98, 99, 100, 102 κάψουλες

DK/H/1251/01-03 MR: 75 και 150 mg, 28, 30 και 998 κάψουλες

DK/H/1252/01-03/MR: 75 mg; 14, 28, 30, 56, 98 και 100 κάψουλες

150 mg; 10, 28, 30, 56, 98 και 100 κάψουλες

Στην αγορά μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις κατά την απόρριψη:

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PROTON PHARMA, ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΧΑΪΑΣ 4 ΚΑΙ ΤΡΟΙΖΗΝΙΑΣ, 145 64 Ν. ΚΗΦΙΣΙΑ - ΑΤΤΙΚΗ ΘΛ. ΤΗΛ: 210 6254175

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Velept® XR 75 mg 78418/3-12-2008

• Velept® XR 150 mg 78419/3-12-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

3-12-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

12/2008