

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFEXOR® XR 75 mg mikropellet kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mikropellet kapsül uzatılmış salım formülasyonu 75 mg venlafaksine eşdeğer 84,85 mg venlafaksin HCl (hidroklorür tuzu) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet kapsül.

Opak, şeftali renkte kapağı, şeftali tonunda gövdesi olan, kırmızı mürekkeple kapakta "VLE" ve gövdede "75" baskılı, çapı yaklaşık 1 mm beyaz ile kirli beyaz renkte kürecikler içeren # 1 sert jelatin kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EFEXOR XR,

- Majör depresyonun tedavisinde,
- Majör depresyonun nüksünün ve yeni episodların engellenmesinde,
- Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tedavisinde,
- Sosyal fobi tedavisinde,
- Agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın görülen panik bozukluğu tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Majör depresyon:

Tavsiye edilen başlangıç dozu günlük 75 mg EFEXOR XR'dır. 75 mg'lık günlük başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalar, günde en fazla 375 mg'lık dozdan yarar görebilirler. Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır. Semptomların şiddeti nedeniyle klinik olarak gerekli görüldüğünde, doz artışları 4 günden kısa olmamak kaydıyla daha sık aralıklarla yapılabilir.

Doza bağlı advers etki riski nedeniyle, doz artışları sadece klinik bir değerlendirmeden sonra yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). En düşük etkin doz saptanarak tedaviye devam edilmelidir.

Hastalar yeterli bir süre boyunca, genellikle birkaç ay veya daha uzun süre tedavi edilmelidir. Tedavi, hasta bazında düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir. Majör

depresyon atakların tekrarlamasını önlemek için daha uzun süreli tedavi de uygun olabilir. Çoğu durumda, majör depresyon atakların tekrarlamasını önlemek için önerilen doz, mevcut atak sırasında kullanılan dozla aynıdır.

Antidepresan ilaçlar ile tedavi, remisyon sonrası en az altı ay boyunca devam etmelidir.

Yaygın anksiyete bozukluğu:

Tavsiye edilen başlangıç dozu günlük 75 mg EFEXOR XR'dır. 75 mg'lık günlük başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalar, günde en fazla 225 mg'lık dozdan yarar görebilirler. Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır.

Doza bağlı advers etki riski nedeniyle, doz artışları sadece klinik bir değerlendirmeden sonra yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). En düşük etkin doz saptanarak tedaviye devam edilmelidir.

Hastalar yeterli bir süre boyunca, genellikle birkaç ay veya daha uzun süre tedavi edilmelidir. Tedavi, hasta bazında düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Sosyal fobi:

Tavsiye edilen doz günlük 75 mg EFEXOR XR'dır. Daha yüksek dozların ilave yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, 75 mg'lık günlük başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalarda dozun günde en fazla 225 mg'a çıkarılması düşünülebilir. Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır.

Doza bağlı advers etki riski nedeniyle, doz artışları sadece klinik bir değerlendirmeden sonra yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). En düşük etkin doz saptanarak tedaviye devam edilmelidir.

Hastalar yeterli bir süre boyunca, genellikle birkaç ay veya daha uzun süre tedavi edilmelidir. Tedavi, hasta bazında düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Panik bozukluğu:

Tavsiye edilen doz 7 gün, günde 1 kez 37,5 mg EFEXOR XR'dır. Daha sonra doz günde 75 mg'a yükseltilmelidir. Günde 75 mg'lık doza cevap vermeyen hastalar, günde en fazla 225 mg'lık dozdan yarar görebilirler.

Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır.

Doza bağlı advers etki riski nedeniyle, doz artışları sadece klinik bir değerlendirmeden sonra yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). En düşük etkin doz saptanarak tedaviye devam edilmelidir.

Hastalar yeterli bir süre boyunca, genellikle birkaç ay veya daha uzun süre tedavi edilmelidir. Tedavi, hasta bazında düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

EFEXOR XR'ın yemek ile birlikte alınması tavsiye edilir. Her kapsül bütün olarak sıvıyla yutulmalıdır. Kapsül bölünmemeli, ezilmemeli, çiğnenmemeli veya suya

karıştırılmamalıdır. EFEXOR XR günde bir kez ve aşağı yukarı aynı saatlerde (sabah ya da akşam) alınmalıdır.

Venlafaksinın uzun süreli salım kapsülleri, etkin maddeyi sindirim sistemine yavaşça salan sferoidler içerir. Bu sferoidlerin çözünmeyen kısmı elimine edilir ve dışkıda görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastaların düşük dozda venlafaksin almaları gerekir.

Glomerüler filtrasyon hızı 30-70 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmamakla birlikte dikkatli olunmalıdır. Hemodiyaliz gereken, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika olan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz %50 oranında azaltılmalıdır. Klirens hastadan hastaya değişebileceğinden kişiye göre doz ayarlaması gerekebilir.

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda venlafaksinın toplam günlük dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Bazı hastalar için %50'den fazla doz azaltılması uygun olabilir. Klirens hastadan hastaya değişebileceğinden kişiye göre doz ayarlaması gerekebilir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Dikkatli olunmalı ve doz %50'den fazla azaltılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde yarar risk oranı karşılaştırması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Venlafaksinın çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

Majör depresif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda yeterli etkinlik gösterilemediğinden bu hastalarda venlafaksin kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Venlafaksinın 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde diğer endikasyonlar için etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, yalnızca yaşlarından dolayı mutad dozda ayarlama yapılması tavsiye edilmez. Ancak yaşlıların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. (Böbrek yetmezliği olasılığı, yaşlanma ile ortaya çıkan nörotransmitter duyarlılığı ve afinitesinde değişiklik potansiyeli göz önüne alınmalıdır.) Her zaman en düşük etkin doz kullanılmalıdır. Doz artışı gerektiğinde hastalar yakından takip edilmelidir.

Devam tedavisi:

Depresyonun nüksünün ve yeni episodların engellenmesi için gerekli doz, başlangıç tedavisinde olduğu gibi günde 1 kez 75 mg EFEXOR XR'dır.

Doktor, her hastada uzun-dönem venlafaksin tedavisinin yararını periyodik olarak değerlendirmelidir. Akut majör depresyon vakalarının, birkaç ay veya daha uzun süre ile farmakolojik tedavi gerektirdiği genellikle kabul edilmektedir. Venlafaksinın uzun süreli

(12 aya kadar) depresyon tedavisinde etkinliđi gösterilmiştir. Anksiyete, Sosyal Fobi ve Panik Bozukluğu tedavisinde 6 aya kadar etkinliđi gösterilmiştir.

Venlafaksinin kesilmesi:

İlacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Kesilme reaksiyonları riskini azaltmak için, venlafaksin tedavisi kesilirken doz en az 1–2 haftalık periyodlarla kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bununla birlikte, doz azaltma için gereken süre ve doz azaltma miktarı; doza, tedavi süresine ve hastanın kendisine bağlı olabilir. Bazı hastalarda, ilacın kesilmesi oldukça yavaş, aylar ya da daha uzun süreleri bulan periyotlar halinde gerçekleşebilir. Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi sonrası tolere edilemeyen semptomlar ortaya çıkarsa, daha önce reçete edilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Ardından doz azaltılmasının daha yavaş şekilde yapılması tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

EFEXOR XR, venlafaksine veya formülasyondaki maddelerin herhangi birine aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4). Birlikte kullanımında ajitasyon, tremor, hipertermi gibi serotonin sendromu belirtilerinin görülme riski ortaya çıkar.

MAOI tedavisinin kesilmesinden sonra en az 14 gün geçmeden venlafaksin tedavisine başlanmamalıdır. Herhangi bir MAOI kullanımına başlamadan en az 7 gün önce venlafaksin kullanımına son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doz aşımı:

Merkezi Sinir Sistemi etkileri ve psikiyatrik durumların klinik olarak kötüleşme potansiyeli ve Merkezi Sinir Sistemi depresan etkileri de dahil olmak üzere venlafaksin ile advers etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurularak hastalara alkol kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5). Venlafaksin ile doz aşımı, ölümle sonuçlanan vakalar da dahil olmak üzere, ağırlıklı olarak alkol ve/veya diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.9).

Doz aşımı riskini azaltmak için venlafaksin reçeteleri iyi hasta yönetimi ile tutarlı olarak en küçük miktar için yazılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme:

Majör Depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuk ve gençlerde yapılan kısa- dönemli klinik çalışmalarda antidepresanlar intihar düşünce ve davranışlarının (intihara yatkınlık) riskini arttırmıştır. Çocuk veya gençte EFEXOR XR veya herhangi diğer bir antidepresan kullanılması düşünüldüğünde, tanımlanan risk ile klinik ihtiyaç dengelenmelidir. İntihar ile ilgili uyarıya bakınız.

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşınakadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi ediciler tarafından yakinen izlenmesi gereklidir. EFEXOR XR pediatrik hastalarda (18 yaş altı) kullanım için onaylı değildir.

Depresyon, kişide intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu risk, anlamlı bir remisyon gerçekleşinceye kadar devam etmektedir. Klinik iyileşme tedavinin ilk birkaç haftasında gerçekleşmeyebileceğinden, hastalar iyileşme olana kadar yakından izlenmelidirler. Genel klinik deneyim, iyileşme döneminin başında intihar riskinin artabileceği yönündedir.

Aynı şekilde venlafaksin reçete edildiği diğer psikiyatrik hastalıklarda intiharla ilgili olaylarda artışla ilişkilendirilebilmektedir. Buna ek olarak bu hastalıklar, majör depresif bozuklukla komorbid olabilir. Bu nedenle, majör depresif bozukluğu bulunan hastaların tedavisinde uygulanan önlemlerin aynısı diğer psikiyatrik hastalıkları bulunan hastaların tedavisi sırasında da uygulanmalıdır.

Geçmişlerinde intihar ilişkili olaylar bulunan ya da tedavinin başlangıcından önce ciddi şekilde intihar düşünceleri olan hastaların intihar düşüncesi ya da intihar girişimi açısından daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir ve tedavi sırasında yakın takipleri gereklidir. Plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta analizinde, plasebo ile karşılaştırıldığında, psikiyatrik rahatsızlık nedeniyle antidepresan ilaç kullanan yetişkinlerde, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışlarının arttığı gözlemlenmiştir.

Yüksek risk altındaki hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcı ve ilaç dozunun değiştirildiği dönemlerde tedaviye yakın takip eşlik etmelidir. Hastalar ve hasta yakınları klinik durumun kötüleşmesi, intihar düşünce veya davranışının ortaya çıkması ya da davranışlarında anormal değişiklik olmasının takip edilmesi gerektiği ve bu semptomlar görüldüğünde derhal tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde kullanımı:

EFEXOR XR'ın 18 yaşın altındaki çocuklar ve gençlerin tedavisinde endikasyonu yoktur ve kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda antidepresanlarla tedavi edilen çocuk ve gençlerde plaseboyla tedavi edilenlere oranla intiharla ilgili davranışlar (intihar girişimi ve düşüncesi) ve saldırganlık (ağırlıklı olarak agresyon, karşıt davranış ve öfke) daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Yine de klinik ihtiyaç doğrultusunda tedaviye karar verildiği takdirde intihar semptomları açısından dikkatle takip edilmelidir. Bunun yanı sıra çocuk ve adölesanların büyüme, ergenlik, bilişsel ve davranışsal gelişimine ilişkin uzun süreli güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Serotonin sendromu:

Diğer serotonerjik ajanlarla olduğu gibi, venlafaksin özellikle serotonerjik

nörotransmitter sistemi etkileyen ilaçlar (triptanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar, amfetaminler, lityum, sibütramin, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], opioidler [örneğin, buprenorfin, fentanil ve analogları, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, pethidin, metadon ve pentazosin] dahil olmak üzere), serotonin metabolizmasını azaltan ilaçlar (MAOI'ler ör. metilen mavisi dahil), serotonin öncülleri (triptofan gibi) veya antipsikotikler ya da diğer dopamin antagonistleri ile birlikte uygulanması durumunda potansiyel olarak yaşamı tehdit edici serotonin sendromu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Serotonin sendromu semptomları arasında mental durum değişiklikleri (ör. ajitasyon, halüsinasyonlar ve koma), otonom dengesizlikler (ör. taşikardi, kan basıncında dalgalanmalar ve hipertermi), nöromusküler değişiklikler (ör. hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu), ve/veya gastrointestinal semptomlar (ör. bulantı, kusma ve diyare) sayılabilir. Serotonin sendromu, en şiddetli şekilde, potansiyel olarak vital bulgularda hızlı dalgalanma ve mental durum değişiklikleri ile birlikte hipertermi, kaslarda rijidite, otonom dengesizlikle karakterize olan NMS'ye benzer şekilde ortaya çıkabilir.

Venlafaksin serotonin ve/veya dopaminerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyebilen diğer ajanlarla birlikte kullanılmasının klinik olarak gerekli olması halinde hastanın, özellikle tedavinin başlatılması ve doz artırımları sırasında dikkatle izlenmesi önerilir.

Venlafaksin serotonin öncülleri (triptofan ürünleri gibi) ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Dar açılı glokom:

Venlafaksin ile bağlantılı olarak midriyazis oluşabilir. Göz içi tansiyonu artmış olan veya akut dar açılı glokom (açı kapanması glokomu) riski taşıyan hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Kan basıncı:

Venlafaksin ile tedavi edilen bazı hastalardan kan basıncında dozabağırtışlar gözlenmiştir. Pazarlama sonrası elde edilen deneyimlerde acil tedavi gerektiren kan basıncı artışları gözlemlenmiştir. Tedavi edilmiş hipertansiyon veya başlangıçta yükselmiş kan basıncı olan hastalarda venlafaksin tedavisi ile daha fazla artış eğilimi görülmemektedir. Kan basıncı, tedavinin başlangıcı ve doz artırımlarından sonra periyodik olarak gözden geçirilmelidir. Kan basıncı artışı ile durumu tehlikeye girebilecek hastalarda (kalp fonksiyonları bozulmuş hastalar gibi) dikkatli olunmalıdır.

Kalp atım hızı:

Özellikle yüksek dozlar ile kalp atım hızında artmalar oluşabilir. Buna bağlı olarak olumsuz etkilenebilecek hastalığı olanlarda ilaç dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp hastalığı ve aritmi riski:

Venlafaksin, geçmişinde miyokard enfarktüsü veya stabil olmayan kalp hastalığı olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle sözü edilen hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, venlafaksin ile özellikle doz aşımı kullanımında veya QTc uzaması/*Torsades de Pointes* (TdP) için diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda,

QTc uzaması, TdP, ventriküler taşikardi ve fatal kardiyak aritmi vakaları bildirilmiştir. Ciddi kardiyak aritmi veya QTc uzaması riski yüksek hastalarda venlafaksin verilmeden önce risk ve fayda dengesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Konvülsiyonlar:

Venlafaksin tedavisi ile konvülsiyonlar görülebilir. Tüm antidepresanlar gibi EFEXOR XR, daha önce konvülsiyonlar görülmüş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve ilgili hastalar yakinen izlenmelidir. Herhangi bir hastada nöbet gelişirse tedaviye son verilmelidir.

Hiponatremi:

Dehidrate veya sıvı kaybı olan hastalarda venlafaksin kullanımı ile hiponatremi ve/veya uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (UADHSS) görülebilir. Yaşlı hastalar, diüretik kullanan hastalar ve başka bir nedenle sıvı kaybı olan hastalar bu durum için daha büyük risk altında olabilirler.

Anormal kanama:

Serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar trombosit fonksiyonlarını azaltabilir. SSRI ve SNRI kullanımına bağlı kanama; ekimoz, hematoma, epistaksis ve peteşiden gastrointestinal hemorajiye yaşamı tehdit edici hemorajiye kadar çeşitlilik gösterebilir. SSRI'lar / SNRI'lar (venlafaksin dahil) postpartum kanama riskini artırabilirler (bkz. Bölüm 4.6 ve 4.8). Hemoraji riski venlafaksin kullanan hastalarda artabilir. Diğer serotonin geri alım inhibitörleri gibi venlafaksinde, antikoagülan ve trombosit inhibitörü alanlar da dahil olmak üzere, kanamaya eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Serum kolesterol:

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, en az 3 ay venlafaksin ile tedavi edilen hastaların %5,3'ünde serum kolesterol düzeylerinde artış izlenirken, plasebo alanlarda artış %0,0'dır. Uzun süreli tedavi sırasında serum kolesterol düzeylerinin takibi düşünülmelidir.

Kilo verdirici ajanlarla eş zamanlı kullanımı:

Venlafaksin tedavisinin fentermin dahil, zayıflatıcı ajanlarla kombine kullanımında güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Venlafaksin zayıflatıcı ajanlar ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Venlafaksin tek başına veya diğer ürünlerle kombine kullanımda zayıflatmada endike değildir.

Mani/Hipomani:

Venlafaksin dahil antidepresan kullanan ruhsal bozukluğu olan hastaların küçük bir kısmında mani/hipomani oluşabilir. Diğer antidepresanlarda olduğu gibi venlafaksin, geçmişinde bipolar bozukluk hikayesi bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Agresyon:

Venlafaksin dahil antidepresan kullanan bazı hastalarda; doz azaltımı, doz değişimi veya tedavinin kesilmesi sırasında, agresyon görülebilir. Diğer antidepresanlarda olduğu gibi venlafaksin, agresyon hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tedavinin kesilmesi:

Antidepresanlar ile tedavinin kesilmesi etkilerinin ortaya çıktığı iyi bilinmektedir ve bazen bu etkiler uzun sürelive şiddetli olabilir. İlacın kesilmesinde dahil olmak üzere, venlafaksin doz rejiminde olan değişiklikler sırasında hastalarda intihar/intihar düşünceleri ve saldırganlık gözlenmiştir. Bu nedenle, hastalar doz azaltıldığında veya ilacın kesilmesi sırasında yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 - İntihar/intihar

düşüncesi veya klinik kötüleşme ve Agresyon). Tedavinin kesilmesi, özellikle de aniden kesilmesi sonucunda yoksunluk belirtileri yaygındır (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, tedavinin sonlandırılması ile (dozun azaltılarak kesilmesi ya da azaltılmaksızın kesilmesi ile) venlafaksin ile tedavi gören hastaların %31'inde ve plasebo alan hastaların %17'sinde advers reaksiyonlar gözlenmiştir.

Kesilme belirtilerinin görülme riski, tedavi süresi, tedavi dozu ve dozun azaltılma hızı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Sersemlik, duyuşal bozukluklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, titreme, baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipertansiyon en sık bildirilen reaksiyonlardır. Genel olarak semptomlar hafif ila orta şiddettedir; ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir. Semptomlar çoğunlukla tedavinin sonlanmasını takiben birkaç gün içerisinde oluşur. Ancak bilmeyerek bir dozu kaçıran hastalarda da çok nadir olarak benzer semptomlar bildirilmiştir. Genellikle semptomlar kendiliğinden ve 2 hafta içerisinde çözömlenir. Bazı hastalarda bu süre uzayabilir (2-3 ay ya da daha fazla). Bu nedenle tedavi sonlandırılacağı zaman venlafaksin; hastanın ihtiyacına göre birkaç hafta ya da ay olacak şekilde belirli bir süre kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Bazı hastalarda, ilacın kesilmesi aylar veya daha uzun sürebilir.

Cinsel işlev bozukluğu:

SNRI'lar cinsel işlev bozukluğu semptomlarının neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SNRI'ların kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği, uzun süreli cinsel işlev bozukluğu raporları mevcuttur.

Akatizi/psikomotor huzursuzluk:

Venlafaksin kullanımı akatizi ile ilişkilendirilmiştir. Akatizi subjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntı veren huzursuzluk hissi ve çoğunlukla oturamama ya da kıpırdamadan duramama ile birlikte hareket etme ihtiyacı ile karakterizedir. Bu durum genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında meydana gelir. Bu semptomları gösteren hastalarda doz artışı yapmak zararlı olabilir.

Ağız kuruluğu:

Venlafaksin ile tedavi gören hastaların %10'unda ağız kuruluğu bildirilmiştir. Bu durum diş çürümesi riskini arttırabilir ve hastalar dental hijyenin önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

Diyabet:

Diyabeti olan hastalarda herhangi bir SSRI veya venlafaksin ile tedavi glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsülin ve/veya oral antidiyabetik ilaçların dozunun düzenlenmesi gerekebilir.

İlaç-Laboratuvar test etkileşimleri:

Venlafaksin kullanan hastaların idrarlarında fensiklidin (PCP) ve amfetamin için yapılan immünolojik tarama testlerinde hatalı pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Bu sonuçlar, tarama testlerinin spesifitesinin olmamasına bağlıdır. Hatalı pozitif test sonuçları, venlafaksin tedavisi sonlandırıldıktan sonraki birkaç gün süreyle de gözlenebilir. Gaz kromatografisi/ kütle spektrometrisi gibi doğrulayıcı testler venlafaksin PCP ve amfetaminden ayırt eder.

Kemik kırığı:

Epidemiyolojik çalışmalarda, venlafaksin de dahil olduğu serotonin geri alım inhibitörlerini kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske

yolaçan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

İlaç suistimali ve bağımlılığı:

Klinik çalışmalarda ilaç arama davranışı, tolerans gelişimi veya doz arttırımı ile ilgili kanıt gözlenmemiştir.

In vitro çalışmalar venlafaksin opioid, benzodiazepin, fensiklidin (PCD) veya N-metil-D-aspartik asit reseptörlerine hemen hemen hiç afinitesinin olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda venlafaksin merkezi sinir sistemini uyarıcı hiçbir aktivitesi bulunmamıştır. Primatlarda yürütülen ilaç ayırt etme çalışmalarında, venlafaksin uyarıcı veya baskılayıcı ilaç kötüye kullanımı yatkınlığı göstermemiştir. Kendine uygulama çalışmalarında, makak maymunlarının venlafaksini intravenöz olarak kendilerine uyguladıkları gözlenmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)

Geri dönüşümsüz seçici olmayan MAOI'ler

Venlafaksin geri dönüşümsüz seçici olmayan MAOI'lerle birlikte kullanılmamalıdır. Venlafaksin, geri dönüşümsüz seçici olmayan MAOI tedavisi kesildikten sonra en az 14 gün süreyle başlanmamalıdır. Geri dönüşümsüz seçici olmayan MAOI tedavisine başlanmadan en az 7 gün önce venlafaksin tedavisine son verilmiş olmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Geri dönüşümlü, seçici MAO-A inhibitörü (moklobemid)

Serotonin sendromu riski sebebiyle, venlafaksin moklobemid gibi bir geri dönüşümlü ve seçici MAO inhibitörüyle birlikte kullanılması önerilmez. Geri dönüşümlü MAO-inhibitör tedavisinin ardından; 14 günden daha kısa bir ilaç kesilme süresinde venlafaksin tedavisine başlanabilir. Venlafaksin tedavisinin geri dönüşümlü MAOI tedavisine başlanmadan en az 7 gün önce sonlandırılmış olması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Geri dönüşümlü, seçici olmayan-MAOI (linezolid)

Antibiyotik linezolid, zayıf bir geri dönüşümlü ve seçici olmayan MAOI'dir ve venlafaksinle tedavi edilen hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Yakın geçmişte MAOI tedavisi kesilen ve venlafaksin başlanan veya yakın dönemde MAOI tedavisine başlanmadan önce venlafaksin tedavisi kesilmiş olan hastalarda şiddetli advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, tremor, miyoklonus, terleme, bulantı, kusma, ateş basması, baş dönmesi ile nöroleptik malign sendrom benzeri özelliklere sahip hipotermi ve ölümü içermektedir.

Serotonin sendromu

Diğer serotonerjik ajanlarla olduğu gibi, venlafaksin ile birlikte özellikle serotonerjik nörotransmitter sistemi etkileyebilen diğer ajanların (triptanlar, SSRI'lar, diğer SNRI'lar, trisiklik antidepresanlar, amfetaminler, lityum, sibutramin, opioidler [ör. buprenorfin, fentanil ve analogları, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, meperidin, metadon, pentazosin] veya St. John's Wort [*Hypericum perforatum*] dahil), serotonin metabolizmasını zayıflatan ilaçların (MAOI'lar, linezolid ve metilen mavisi gibi) veya

serotonin öncüllerinin (triptofan ürünleri gibi) uygulanması durumunda potansiyel olarak yaşamı tehdit edici serotonin sendromu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Venlafaksin ile bir SSRI, SNRI veya triptanın birlikte uygulanması klinik olarak destekleniyor ise, özellikle tedavinin başlangıcında veya dozun yükseltilmesi durumunda hastanın dikkatle gözlenmesi önerilmektedir. Venlafaksin serotonin öncülleri (triptofan ürünleri gibi) ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaçlar

Venlafaksin merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan diğer ilaçlar ile birlikte kullanımının neden olabileceği riskler sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, venlafaksin merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Etanol

Merkezi sinir sistemi etkileri ve psikiyatrik durumların klinik olarak kötüleşme potansiyeli ve merkezi sinir sistemi depresan etkileri de dahil olmak üzere venlafaksin ile advers etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurularak hastalara alkol kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

QT aralığını uzatan ilaçlarla kullanımı

QTc aralığını uzatan diğer ilaçlar ile eş zamanlı kullanımı, QTc uzaması ve/veya ventriküler aritmiler (TdP gibi) için riski arttırmaktadır. Bu ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İlgili ilaç sınıfları şunları içerir:

- sınıf IA ve III antiaritmik ilaçlar (kinidin, amiodaron, sotalol ve dofetilid gibi)
- bazı antipsikotik ilaçlar (tiyridazin gibi)
- bazı makrolidler (eritromisin gibi)
- bazı antihistaminik ilaçlar (terfenadin gibi)
- bazı kinolon grubu antibiyotikler (moksifloksasin gibi)

Bu liste çok kapsamlı bir liste değildir. Bu nedenle QT aralığında anlamlı uzamaya neden olduğu bilinen diğer ilaçların da kullanımından kaçınılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin venlafaksin üzerindeki etkisi

Ketokonazol (CYP3A4 inhibitörü)

CYP2D6'ın zayıf metabolizörleri (ZM) ve güçlü metabolizörlerinde (GM) ketokonazol ile yapılan bir farmakokinetik çalışma, hem venlafaksin (sırasıyla CYP2D6 ZM'de %70 ve GM deneklerde %21) hem O-desmetilvenlafaksin (CYP2D6 ZM'de %33 ve GM'de %23) yüksek plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanmıştır.

CYP3A4 inhibitörlerinin (ör., Atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nefinavir, ritonavir, sakonavir, telitromisin), venlafaksin birlikte kullanılması venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin seviyelerini arttırabilir. Bu nedenle, hastanın tedavisi eş zamanlı olarak bir CYP3A4 inhibitörü ve venlafaksin içeriyorsa dikkatli olunmalıdır.

Simetidin

Kararlı plazma konsantrasyonunda, simetidin venlafaksin ilk geçiş metabolizmasını inhibe ettiği gösterilmiştir; ancak, simetidin O-desmetilvenlafaksin farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamıştır. Venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin genel farmakolojik aktivitesinde hastaların çoğunda sadece hafif derecede artış olması beklenir. Yaşlılarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu etkileşim daha sıktır.

Venlafaksin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Lityum

Venlafaksin ve lityumun eş zamanlı kullanımı sırasında serotonin sendromu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diazepam

Venlafaksin, diazepam ve etkin metaboliti desmetildiazepamin farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkilemez. Diazepamin, venlafaksin veya O-desmetilvenlafaksin farmakokinetiğini etkilediği düşünülmemektedir. Diğer benzodiazepinlerle farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimin var olup olmadığı bilinmemektedir.

İmipramin

Venlafaksin imipramin ve 2-OH-imipraminin farmakokinetiğini etkilememiştir. Venlafaksin 75 mg ila 150 mg/gün şeklinde uygulandığında 2-OH-desipramine EAA'sında doza bağımlı olarak 2,5 ila 4,5 kat artış meydana gelmiştir. İmipramin, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin farmakokinetiğini etkilememiştir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. Venlafaksin ve imipraminin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Haloperidol

Haloperidol ile bir farmakokinetik çalışması, toplam oral klirenste %42 azalma, EAA'da %70 artış, C_{max}'ta %88 artış görülmüş, ancak haloperidolün yarılanma ömründe değişiklik ortaya çıkmamıştır. Bu durum, eş zamanlı olarak haloperidol ve venlafaksin tedavisi uygulanan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Risperidon

Venlafaksin, risperidon EAA'sını %50 arttırmasına karşın, toplam aktif maddenin (risperidon ve 9-hidroksirisperidon) farmakokinetik profilini önemli oranda değiştirmemiştir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Metoprolol

Venlafaksin ve metoprololün sağlıklı gönüllüler üzerinde uygulanan, her iki tıbbi ürüne yönelik bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında eş zamanlı kullanım, plazma metoprolol konsantrasyonlarında, aktif metabolit α -hidroksimetoprololün plazma konsantrasyonlarını değiştirmeksizin yaklaşık %30 ila 40 oranında artışla sonuçlanmıştır. Bu bulgunun hipertansif hastalara ilişkin klinik önemi bilinmemektedir. Metoprolol, venlafaksin veya aktif metaboliti O-desmetilvenlafaksin farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. Venlafaksin ve metoprololün eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

İndinavir

İndinavir ile yapılmış bir farmakokinetik çalışmada, indinavirin EAA değerinde %28, C_{max} değerinde ise %36 azalma görülmüştür. İndinavir, venlafaksin ve o-desmetilvenlafaksin farmakokinetiğini etkilemez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Sitokrom P450 izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlar

Çalışmalar venlafaksin, CYP2D6'nın görece zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. Venlafaksin *in-vitro* olarak CYP3A4 (alprazolam ve karbamazepin), CYP1A2 (kafein) ve CYP2C9 (tolbutamid) ya da CYP2C19 (diazepam)'u inhibe etmemiştir.

Oral kontraseptifler

Pazarlama sonrası deneyimlerde venlafaksin tedavisi sırasında, oral kontraseptif kullanan kişilerde istenmeyen gebelikler bildirilmiştir. Bu gebeliklerin venlafaksin ile ilaç etkileşmesinin bir sonucu olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Venlafaksin ve hormonal kontraseptiflerle herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda venlafaksin kullanımına bağlı yeterli deneyim yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanımı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/ doğum /ve veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EFEXOR XR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Venlafaksin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) grubu ilaçların hamilelik süresince alımında, yeni doğanda potansiyel dirençli pulmoner hipertansiyon riski bulunmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça gebelikte

kullanılmamalıdır. Venlafaksin, hamile kadınlarda yalnızca, beklenen yarar olası risklerden daha yüksek ise kullanılmalıdır.

Diğer serotonin geri alım inhibitörlerinde (SSRI'lar/SNRI'lar) olduğu gibi, venlafaksin doğuma veya doğumdan kısa süre öncesine kadar kullanılması halinde yeni doğanlarda kesilme belirtileri görülebilir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde venlafaksine maruz kalan bazı yeni doğanlarda tüple beslenmeyi, solunum desteğini veya hastanede daha uzun süre kalmayı gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Bu komplikasyonlar doğumdan hemen sonra görülebilmektedir.

Gözlemsel veriler, doğumdan önceki ay içinde SSRI'lara / SNRI'lara maruz kalmanın ardından artmış postpartum kanama riskini (2 kattan daha az) göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Epidemiyolojik veriler, özellikle de gebeliğin sonlarına doğru olmak üzere hamilelik sırasında SSRI kullanımının yeni doğanda persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) riskini yükseltebileceğini öne sürmektedir. PPH ile SNRI tedavisinin ilişkisi hiçbir çalışmada araştırılmamış olmasına rağmen venlafaksin taşıdığı bu potansiyel risk, etki mekanizması (serotonin geri alım inhibisyonu) dikkate alındığında göz ardı edilememektedir.

Anne adayının gebeliğin son döneminde bir SSRI/SNRI kullanmış olan yeni doğanlarda şu semptomlar görülebilir: irritabilite, tremor, hipotoni, sürekli ağlama ve emme ya da uyuma güçlüğü. Bu belirtiler serotonerjik etkiler veya maruz kalma semptomlarından kaynaklanabilir. Vakaların birçoğunda bu komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya ilk 24 saat içerisinde gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi

Venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin (ODV) anne sütüne geçmektedir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, anne sütüyle beslenen infantlarda, ağlama, irritabilite ve uyku düzeni bozuklukları raporlanmıştır. Anne sütü ile beslenme kesildiği zaman venlafaksin kesilmesi ile ilişkili semptomlar raporlanmıştır. Emzirilen bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. Bu nedenle, emzirmenin veya EFEXOR XR tedavisinin devamı/kesilmesi yönündeki karar, emzirmenin bebeğe, EFEXOR XR tedavisinin ise anneye sağladığı yarar göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hem erkek hem dişi sıçanların venlafaksin metaboliti ODV'ye maruz kaldıkları bir çalışmada fertilitede azalma gözlenmiştir. Bu bulgunun insanlarla ilgisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tüm psikoaktif ilaçlar, düşünme, karar verme ve motor becerilerini etkileyebilir. Bu nedenle venlafaksin tedavisi alan hastalar araç ve diğer tehlikeli makineleri kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik çalışmalarda çok yaygın ($\geq 1/10$) olarak raporlanan yan etkiler bulantı, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve uykuda terleme de dahil olmak üzere terlemedir.

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Agranülositoz*, aplastik anemi*, pansitopeni*, nütropeni*
Çok seyrek : Trombositopeni*

Bağıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anafilaktik reaksiyon*

Endokrin hastalıkları

Seyrek : Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması*
Çok seyrek : Kan prolaktin seviyesinde artış*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : İştah kaybı
Seyrek : Hiponatremi*

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın : İnsomni
Yaygın : Konfüzyonel durum*, depersonalizasyon*, anormal rüya görme, sinirlilik, libido azalması, ajitasyon*, anorgazmi
Yaygın olmayan : Mani, hipomani, halüsinasyon, derealizasyon, anormal orgazm, dış gıcırdatma*, apati
Seyrek : Deliryum*
Bilinmiyor : İntihar düşüncesi ve intihara yatkınlık^a, agresyon^b

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı*c, baş dönmesi, sedasyon
Yaygın : Akatizi*, tremor, parestezi, disguzi
Yaygın olmayan : Senkop, miyoklonus, denge bozukluğu*, anormal koordinasyon*, diskinezi*
Seyrek : Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)*, serotonin sendromu*, konvülsiyon, distoni*
Çok seyrek : Tardif diskinezi*

Göz hastalıkları

Yaygın : Bulanık görme de dahil olmak üzere görme bozukluğu, uyum bozukluğu, midriyazis
Seyrek : Dar açılı glokom*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın : Tinnitus*
Bilinmiyor : Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın	: Taşikardi, palpitasyon*
Seyrek	: <i>Torsades de Pointes</i> *, ventriküler taşikardi*, ventriküler fibrilasyon, elektrokardiyogramda QT uzaması*
Bilinmiyor	: Stres kardiyomiyopati (takotsubo kardiyomiyopati)*

Vasküler hastalıklar

Yaygın	: Hipertansiyon, sıcak basması
Yaygın olmayan	: Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın	: Dispne*, esneme
Seyrek	: İnterstisyel akciğer hastalığı*, pulmoner eozinofili*

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın	: Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon
Yaygın	: Diyare*, kusma
Yaygın olmayan	: Gastrointestinal hemoraji*
Seyrek	: Pankreatit*

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan	: Anormal karaciğer fonksiyon testi*
Seyrek	: Hepatit*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın	: Hiperhidroz* (gece terlemeleri dahil)*
Yaygın	: Döküntü, pruritus*
Yaygın olmayan	: Ürtiker*, alopesi*, ekimoz, anjiyoödem*, fotosensitivite reaksiyonu
Seyrek	: Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*, eritema multiforme*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Hipertoni
Seyrek	: Rabdomiyoliz*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın	: İdrar yapmada duraksama, idrar retansiyonu, pollakiüri*
Yaygın olmayan	: Üriner inkontinans*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın	: Menoraji*, metroraji*, erektil disfonksiyon ^b , ejakülasyon bozukluğu ^b
Bilinmiyor	: Postpartum kanama* d †

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Halsizlik*, asteni, ürperti*
Çok seyrek	: Mukozal hemoraji*

Araştırmalar:

Yaygın	: Kilo artışı, kilo kaybı, kan kolesterol oranında artış
--------	--

Çok seyrek

: Kanama zamanı uzaması*

*Pazarlama sonrası tespit edilen yan etkiler

a Venlafaksin terapisi sırasında veya tedavinin kesilmesini takip eden erken dönemde intihar düşüncesi ve intihara yatkınlık vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

b Bkz. Bölüm 4.4

c Havuzlanmış klinik çalışmalara göre baş ağrısı insidansı venlafaksin ve plasebo için benzer bulunmuştur.

d † Bu olay, SSRI / SNRI terapötik sınıfı için bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Tedavinin kesilmesi

Venlafaksin tedavisinin (özellikle aniden) kesilmesi genellikle yoksunluk semptomlarına yol açabilir. Baş dönmesi, duyuşal bozukluklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüya göreme dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, titreme, vertigo, baş ağrısı, grip benzeri semptomlar, görme bozukluğu ve hipertansiyon en sık bildirilen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar bazı hastalarda şiddetli ve/veya uzun süreli olmakla birlikte, genel olarak hafif-orta seviyede ve kendinden sınırlıdır. Bu nedenle, venlafaksin tedavisine artık ihtiyaç duyulmadığında, kademeli olarak doz azaltma yoluyla kesilmenin yapılması gerektiği önerilmektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda doz azaltıldığında veya tedavi kesildiğinde şiddetli saldırganlık ve intihar düşüncesi ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Genellikle, çocuklar ve adölesanlardaki (6-17 yaş) (plasebo kontrollü klinik çalışmalarda) venlafaksin istenmeyen etki profili yetişkinlerde görülene benzerdi. Yetişkinlerde olduğu gibi, azalmış tat duyusu, kilo kaybı, kan basıncında artış ve serum kolesterol seviyesinde artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik klinik denemelerde, istenmeyen etki olarak intihar fikri gözlenmiştir. Aynı zamanda düşmanlık ve özellikle de majör depresif bozukluklarda kendine zarar verme raporlarında artış da vardır.

Özellikle, şu istenmeyen etkiler pediyatrik hastalarda gözlenmiştir: abdominal ağrı, ajitasyon, dispepsi, ekimoz, epistaksi ve miyalji.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası çalışmalarda, ölümle sonuçlanan vakalar da dahil olmak üzere, özellikle diğer ilaçlar ve/veya alkol ile beraber yüksek dozda EFEXOR XR alımı bildirilmiştir. Doz aşımında en çok bildirilen olaylar taşikardi, uyuşukluk ile koma

arasında herhangi bir derecede olmak üzere bilinç düzeyinde değişiklikler, midriyazis, konvülsiyon ve kusmadır. Bildirilen diğer olaylar arasında EKG değişiklikleri (QT aralığının uzaması, dal bloğu, QRS uzaması [bkz. bölüm 5.1]), ventriküler taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi, vertigo ve ölüm yer almaktadır. Yetişkinlerde yaklaşık 3 gram venlafaksin alımından sonra şiddetli zehirlenme belirtileri ortaya çıkabilir.

Geriye dönük yayımlanmış çalışmalar, venlafaksin SSRI'lara oranla daha fazla, trisiklik antidepresanlara oranla ise daha az sayıda aşırı doza bağlı ölüme yol açtığına işaret etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, venlafaksinle tedavi edilen hastaların SSRI'larla tedavi edilenlere oranla intihar risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Aşırı doza bağlı ölümlerin ne kadarının venlafaksin toksisitesine ne kadarının venlafaksin alan hastaların diğer özelliklerine bağlı olduğu açık değildir.

Doz aşımı tedavisi:

Şiddetli zehirlenme, karmaşık acil tedavi ve izlemeyi gerektirebilir. Bu nedenle venlafaksin içeren doz aşımı şüphesi durumunda derhal Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM)-ALO 114 ile temasa geçilmesi önerilir.

Yeterli hava yolu, oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanır. Kardiyak ritm ve hayati bulguların izlenmesi tavsiye edilir. Geneldestekleyici ve semptomatik ölçümler de tavsiye edilir.

Aspirasyon riski varsa kusturma önerilmez.

Gastrik lavaj, semptomatik hastalarda veya yüksek dozda EFEXOR XR alımının hemen arkasından yapılmak üzere önerilebilir.

Aktif kömür kullanımı ilaç absorpsiyonunu kısıtlayabilir. Venlafaksin bilinen spesifik antidotu yoktur.

Zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve transfüzyonun yararlı olmadığı düşünülmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06AX16

Etki mekanizması:

Venlafaksin insanlardaki antidepresan etki mekanizmasının, merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter faaliyetini güçlendirmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Preklinik çalışmalar, venlafaksin ve ana metaboliti O-desmetilvenlafaksin (ODV) serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri olduklarını göstermiştir. Venlafaksin ayrıca dopamin alımını da zayıf oranda inhibe etmektedir. Venlafaksin ve ODV, sadece kronik olarak bu etkiyi gösteren trisiklik ajanların aksine, hem akut (tek doz), hem de kronik uygulamadan sonra α -adrenerejik duyarlılığı azaltır. Bu özellik, venlafaksin antidepresan etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Venlafaksin ve ODV, nörotransmitter geri alımı ve reseptör

bağlanımına ilişkin genel etkileri bakımından son derece benzerdir.

Venlafaksin sıçan beyninde muskarinik, kolinerjik, H1-histaminerjik veya α 1-adrenerjik reseptörleri için *in vitro* gerçek anlamda hiçbir etkiye sahip değildir. Bu reseptörler üzerindeki farmakolojik etki, antikolinerjik, sedatif ve kardiyovasküler yan etkiler gibi diğer antidepresan tıbbi ürünlerinde görülen çeşitli yan etkilerle ilişkili olabilir.

Venlafaksin monoamin oksidaz (MAO) inhibitör aktivitesine sahip değildir.

In vitro çalışmalar, venlafaksinin opiat veya benzodiazepine duyarlı reseptörlere gerçek anlamda hiçbir etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

Klinik etkinlik ve güvenlik:

Majör depresif epizotlar

Venlafaksin hızlı salımın majör depresif epizotların tedavisine yönelik etkililiği, 375 mg/güne kadar olan dozlar için süresi 4 ila 6 hafta arasında değişen beş randomize, çift kör, plasebo kontrollü, kısa süreli çalışmalarda gösterilmiştir. Venlafaksin yavaş salımın majör depresif epizotların tedavisine yönelik etkililiği ise, 75 ila 225 mg/gün aralığındaki dozları içeren 8 ila 12 haftalık, kısa süreli, plasebo kontrollü iki çalışma kapsamında kanıtlanmıştır.

Uzun süreli bir çalışmada, 8 haftalık açık etiketli çalışmada ayakta tedavi gören ve venlafaksin yavaş salım (75, 150 veya 225 mg) yanıt veren erişkin hastalar, aynı venlafaksin yavaş salım dozlarına veya plaseboya tekrarlama (relaps) gözlemi için 26 haftaya kadar randomize edilmiştir.

İkinci uzun süreli çalışmada venlafaksin 12 ay süreyle tekrarlayan majör depresif epizotların önlenmesine ilişkin etkililiği, son depresyon epizodunda venlafaksin tedavisine

(günde iki kez 100 ila 200 mg) yanıt vermiş olan ve ayakta tedavi alan erişkin hastalar üzerinde uygulanan plasebo kontrollü çift kör klinik çalışma kapsamında kanıtlanmıştır.

Yaygın anksiyete bozukluğu

Venlafaksin yavaş salım kapsüllerinin yaygın anksiyete bozukluğunun (GAD) tedavisine yönelik etkililiği, ayakta tedavi gören erişkin hastalar üzerinde iki 8 haftalık, plasebo kontrollü, sabit doz çalışması (75 ila 225 mg/gün), bir 6 aylık, plasebo kontrollü, sabit doz çalışması (75 ila 225 mg/gün) ve bir 6 aylık, plasebo kontrollü, esnek doz (37,5, 75 ve 150 mg/gün) çalışması kapsamında kanıtlanmıştır.

37,5 mg/gün dozunun plaseboyakarşıüstünlüğü kanıtlanmış olmasınakarşın, bu doz, daha yüksek dozlar kadar tutarlı bir etki göstermemiştir.

Sosyal anksiyete bozukluğu

Venlafaksin yavaş salım kapsüllerinin sosyal anksiyete bozukluğunun tedavisine yönelik etkililiği, ayakta tedavi alan erişkin hastalar üzerinde dört çift kör, paralel grup, 12 hafta süreli, çok merkezli, plasebo kontrollü, esnek doz çalışması ve bir çift kör, paralel grup, 6 ay süreli, plasebo kontrollü, sabit/esnek doz çalışması kapsamında kanıtlanmıştır. Hastalara 75 ila 225 mg/gün aralığında dozlar verilmiştir. 6 aylık çalışmada 75 mg/gün grubuna kıyasla 150 ila 225 mg/gün grubunda daha yüksek etkililiğe dair kanıt elde edilmemiştir.

Panik bozukluk

Venlafaksin uzatılmış salım kapsüllerinin panik bozukluk tedavisindeki etkililiği, ayakta tedavi alan agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın görülen, erişkin panik bozukluğu hastaları üzerinde iki çift kör, 12 haftalık, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma aracılığıyla kanıtlanmıştır. Panik bozukluğu çalışmalarında uygulanan başlangıç dozu 7 gün süreyle 37,5 mg/gündür. Hastalara ardından bir çalışmada 75 veya 150 mg/gün veya diğer çalışmada 75 veya 225 mg/gün sabit doz uygulanmıştır.

Etkililik aynı zamanda, açık etiketli tedaviye yanıt veren ve ayakta tedavi alan erişkin hastalarda uzun süreli güvenlilik, etkililik ve tekrarlamayı önlemeye yönelik bir uzun süreli, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışması aracılığıyla da kanıtlanmıştır. Hastalar, açık etiketli fazın sonunda almış oldukları venlafaksin yavaş salım dozunu (75, 150 veya 225 mg) almayı sürdürmüştür.

Kardiyak elektrofizyoloji

Sağlıklı bireylerde yapılan özel bir QTc çalışmasında, venlafaksin, 450 mg/gün supra-terapötik bir dozda (günde ikikez 225 mg verilen) QT aralığı klinik olarak anlamlı ölçüde uzatmamıştır. Bununla birlikte, pazarlama sonrası deneyimlerde özellikle aşırı doz kullanan veya QTc uzaması/TdP için diğer risk faktörleri olan hastalarda, QTc uzaması/TdP ve ventriküler aritmi vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 4.9).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Venlafaksin, ağırlıklı olarak aktif metaboliti O-desmetilvenlafaksine (ODV) metabolize edilmektedir. Venlafaksin ve ODV'nin ortalama $\pm$ SD plazma yarılanma ömürleri sırasıyla 5 ± 2 saat ve 11 ± 2 saattir. Venlafaksin ve ODV'nin kararlı durum konsantrasyonları, oral çoklu doz terapisinden itibaren 3 gün içerisinde elde edilmektedir. Venlafaksin ve ODV, 75 mg/gün ila 450 mg/gün doz aralığında doğrusal kinetik özellik göstermektedir.

Emilim:

Oral tek doz uygulanan hızlı salımlı venlafaksin en az %92'si emilir. Mutlak biyoyararlanımı presistemik metabolizması nedeniyle %40 ila %45 arasındadır. Hızlı salım venlafaksin uygulanmasını takiben, venlafaksin ve ODV'nin pik plazma konsantrasyonu sırasıyla 2 ve 3 saatte oluşur. Venlafaksin uzatılmış salımlı kapsüllerin uygulanmasını takiben venlafaksin ve ODV pik plazma konsantrasyonuna sırasıyla 5,5 ve 9 saat içerisinde ulaşılır. Hızlı salımlı tablet ve uzatılmış salımlı kapsül formlarında eşit dozda venlafaksin uygulandığında; uzatılmış salımlı kapsüller hızlı salımlı tabletlere kıyasla dahayavaş ancak eşit miktarda emilim sağlar. Besinlerle birlikte alınmasının venlafaksin veya ODV'nin biyoyararlanımı üzerine etkisi yoktur.

Dağılım:

Terapötik konsantrasyonlarında venlafaksin ve ODV insan plazma proteinlerine minimum düzeyde (sırasıyla %27 ve %30) bağlanır. Bu yüzden protein bağlanmasına bağlı ilaç etkileşimi beklenmez. Kararlı durumdaki venlafaksin dağılım hacmi intravenöz uygulamayı takiben $4,4 \pm 1,6$ L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Venlafaksin yaygın hepatik metabolizmaya uğramaktadır. İn vitro ve in vivo çalışmalar, venlafaksin CYP2D6 tarafından ana aktif metaboliti ODV'ye biyotransformasyon

geçirdiğini göstermektedir. *İn vitro* ve *in vivo* çalışmalar ayrıca venlafaksin CYP3A4 tarafından minör, daha az aktif bir metabolit olan N-desmetilvenlafaksine metabolize olduğunu göstermektedir. *İn vitro* ve *in vivo* çalışmalar venlafaksin CYP2D6'nın zayıf bir inhibitörü olduğunu ortaya koymuştur. Venlafaksin, CYP1A2, CYP2C9 veya CYP3A4'ü inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

Venlafaksin ve metabolitleri ağırlıklı olarak böbreklerden atılmaktadır. Bir venlafaksin dozunun yaklaşık %87'si 48 saat içerisinde değişmemiş venlafaksin (%5), konjüge olmayan ODV (%29), konjüge ODV (%26) veya diğer minör inaktif metabolitler (%27) şeklinde idrarda bulunur. Venlafaksin ve ODV'nin ortalama $\pm$ SD plazma kararlı durum klirensleri sırasıyla $1,3 \pm 0,6$ L/saat/kg ve $0,4 \pm 0,2$ L/saat/kg'dır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Venlafaksin ve ODV, 75 mg/gün ile 450 mg/gün doz aralığında doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve Cinsiyet:

Yaş ve cinsiyet venlafaksin ve ODV'nin farmakokinetiğini önemli derecede etkilememektedir.

CYP2D6 yaygın/zayıf metabolizörleri:

CYP2D6 zayıf metabolizörlerde venlafaksin konsantrasyonları güçlü metabolizörlerde kıyasla daha yüksektir. Venlafaksin ve ODV'nin EAA'sı zayıf ve güçlü metabolizörlerde benzer olduğundan, bu iki grup için farklı venlafaksin doz rejimi gerekmemektedir.

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalar:

Child-Pugh A (hafif karaciğer bozukluğu) ve Child-Pugh B (orta şiddette karaciğer bozukluğu) hastalarında venlafaksin ve ODV yarılanma ömürleri normal hastalara kıyasla uzamıştır. Gerek venlafaksin gerekse ODV'nin oral klirensi azalmıştır. Hastalar arasında büyük oranda değişkenlik gözlenmiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğu bulunan hastalarla ilgili veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği bulunan hastalar:

Normal hastalarla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarının venlafaksin atılım yarılanma ömrü yaklaşık %180 oranında uzamış, klirens ise yaklaşık %57 oranında azalmıştır, ODV atılım yarılanma ömrü yaklaşık %142 oranında uzamış ve klirensi yaklaşık %56 oranında azalmıştır. Ağır böbrek yetmezliği bulunan hastalar ve hemodiyalize ihtiyaç duyulan hastalar için doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçan ve farelerde venlafaksin ile yapılan çalışmalarda karsinogenesis ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Venlafaksin; geniş çaplı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarında mutajenik bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi ile ilgili hayvan çalışmalarında sıçanlarda yenidoğan ağırlığında azalma, ölü doğum, emzirmenin ilk 5 günü içerisinde yeni doğan ölümlerinde artış gözlenmiştir. Ölümün sebebi bilinmemektedir. Bu etkiler 30 mg/kg/gün dozunda, insanların günlük dozu olan 375 mg venlafaksin'in 4 katında görülmüştür (mg/kg bazında). Bu etkiler için hiç bir etkinin görülmediği doz insan dozunun 1.3 katıdır. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

ODV'ye maruz kalan erkek ve dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada fertilitede azalma gözlenmiştir. Bu ODV maruziyeti 375 günlük insan venlafaksin dozunun yaklaşık olarak 1–2 katı bulunmuştur. Bu bulgunun insanlarla ilgisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristallin selüloz
Hidroksipropilmetil selüloz 2208, 3 cps
Hidroksipropilmetil selüloz 2910, 6 cps
Etil selüloz 50 cps
Talk
Kırmızı demir oksit (E 172ii)
Sarı demir oksit (E 172iii)
Titanyum dioksit (E 171)
Jelatin (sığır kaynaklı)
Mürekkep

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alüminyum folyo blister ambalajda 14 ve 28 mikropellet kapsül.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Viatrix İlaçları Ltd. Şti. 34347
Ortaköy-İSTANBUL
Telefon no: (212) 310 70 00
Faks no: (212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2020/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ