

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENLADEP XR 37.5 mg mikropellet kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 37.5 mg venlafaksine eşdeğer, 42.438 mg venlafaksin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sukroz.....20,88

Şeker pelletleri.....54,01

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı kapsül

Kırık beyaz renkli küresel pelletler içeren, opak beyaz renkli sert jelatin kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VENLADEP XR,

- Majör depresyonun tedavisinde,
- Majör depresyonun nüksünün ve yeni epizodların 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 depresyonda tavsiye edilen başlangıç dozu günlük 75 mg VENLADEP XR'dır. 75 mg'lık günlük başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalar, günde en fazla 375 mg'lık dozdan yarar görebilirler. Yaygın anksiyete bozukluğunda tavsiye edilen başlangıç dozu günlük 75 mg VENLADEP XR'dır. 75 mg'lık günlük başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalar, günde en fazla 225 mg'lık dozdan yarar görebilirler. Sosyal fobide tavsiye edilen doz günlük 75 mg VENLADEP 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. Panik bozukluğunda tavsiye edilen doz 7 gün, günde 1 kez 37.5 mg VENLADEP 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, ancak 4 günden kısa aralıklarla yapılmamalıdır.

Uygulama şekli:

VENLADEP XR'ın yemek ile birlikte alınması tavsiye edilir. Her kapsül bütün olarak sıvıyla yutulmalıdır. Kapsül bölünmemeli, ezilmemeli, çiğnenmemeli veya suya karıştırılmamalıdır. VENLADEP XR günde bir kez ve aşağı yukarı aynı saatlerde (sabah ya da akşam) alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/karaciğer yetmezliği**

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastaların düşük dozda venlafaksin almaları gerekir. Glomerüler filtrasyon hızı 10-70 ml/dakika olan hastalarda venlafaksin toplam günlük dozu % 25-50 oranında azaltılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında venlafaksin toplam günlük dozu % 50 oranında azaltılmalıdır. Klirens hastadan hastaya değişebileceğinden kişiye göre doz ayarlaması gerekebilir.

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda venlafaksin 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.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşın altındaki çocuklarda venlafaksin kullanımına bağlı yeterli deneyim yoktur (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", "Pediyatrik Kullanım").

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda, yalnızca yaşlarından dolayı mutad dozda ayarlama yapılması tavsiye edilmez.

Devam tedavisi

Depresyonun nüksünün ve yeni epizodların engellenmesi için gerekli doz, başlangıç tedavisinde olduğu gibi günde 1 kez 75 mg VENLADEP 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. Venlafaksin uzun süreli (12 aya kadar) depresyon tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Anksiyete, Sosyal Fobi ve Panik Bozukluğu tedavisinde 6 aya kadar etkinliği gösterilmiştir.

Venlafaksin kesilmesi

İlacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Kesilme reaksiyonları riskini azaltmak için, venlafaksin tedavisi kesilirken doz en az 1 - 2 haftalık periyodlarla kademeli olarak azaltılmalıdır. Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi sonrası kesilme reaksiyonları meydana gelirse, daha önce reçetelenmiş doza dönülmesi düşünülebilir. Ardından doz azaltılmasının daha yavaş şekilde yapılması tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

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. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 VENLADEP veya herhangi diğer bir antidepresan kullanılması düşünüldüğünde, tanımlanan risk ile klinik ihtiyaç dengelenmelidir. İntihar ile ilgili uyarıya bakınız.

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar 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.

VENLADEP 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 remisyona geçene 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 aynıları 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 uyarılmalıdır.

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde kullanımı:

VENLADEP XR'ın 18 yaşın altındaki çocuklar ve gençlerin tedavisinde endikasyonu yoktur. 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 gözlemlenmiştir. Yine de klinik ihtiyaç doğrultusunda tedaviye karar verildiği takdirde intihar semptomları açısından dikkatle takip edilmelidir. Bunun yanı sıra çocuk ve adolesanların büyüme, ergenlik, bilişsel ve davranışsal gelişimine ilişkin uzun süreli güvenilirlik verileri bulunmamaktadır.

Kemik kırığı:

Epidemiyolojik çalışmalarda, venlafaksin de dahil olduğu serotonin geri alım inhibitörlerini kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Serotonin sendromu:

Diğer serotonerjik ajanlarla olduğu gibi, venlafaksin özellikle serotonerjik ilaçlarla (SSRI'lar, selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve 5- hidroksitriptamin reseptör agonistleri (triptanlar), fentanil, dekstrometorfan, tramadol, tapentadol, meperidin, metadon, pentazosin dahil), serotonin metabolizmasını etkileyen ilaçlarla (MAOI'ler ör. metilen mavisi dahil) veya antipsikotikler ya da diğer dopamin antagonistleri ile birlikte uygulanması durumunda potansiyel olarak yaşamı tehdit edici serotonin sendromu veya Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) benzeri reaksiyonlar 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 bulgulara hızlı dalgalanma ve mental durum değişiklikleri ile birlikte hipertermi, kaslarda rijidite, otonom dengesizlikle karakterize olan NMS'ye benzer şekilde ortaya çıkabilir.

Venlafaksin serotonerjik 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.

VENLADEP XR, MAOI ile birlikte veya MAOI tedavisinin kesilmesini takip eden 14 gün içinde kullanılmamalıdır. VENLADEP XR kullanımına son verildikten sonra bir MAOI'ne başlamadan önce en az 7 gün geçmelidir (bkz Bölüm 4.5).

MAOI kullanımının kesilmesi ile VENLADEP XR tedavisine başlanması arasındaki zaman aralığıyla ilgili yukarıda bahsedilen öneriler irreversibl MAOI düşünülerek yapılmıştır. Reversibl MAOI olan moklobemid kullanımının kesilmesi ve VENLADEP XR tedavisine başlanması arasında geçmesi gereken zaman 14 günden az olabilir. Ancak, MAOI ile ilgili yukarıda bahsedilen advers reaksiyonların riskinden dolayı moklobemidten VENLADEP XR tedavisine geçerken yeterli bir zaman aralığı verilmesi sağlanmalıdır. Moklobemidin farmakolojik özellikleri ve hastanın kişisel değerlendirmesi göz önünde tutularak uygun bir arındırma dönemi uygulanmalıdır.

MAOI ile selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) veya trisiklik antidepresanların birlikte kullanılması ile de benzer etkileşim ve advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Konvülsiyonlar:

Venlafaksin tedavisi ile konvülsiyonlar görülebilir. Tüm antidepresanlar gibi VENLADEP 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 (SIADH) görülebilir. Yaşlı hastalar, diüretik kullanan hastalar ve başka bir nedenle sıvı kaybı olan hastalar bu durum için daha büyük risk altında olabilirler.

İlaç suistimali ve bağımlılığı:

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

In vitro çalışmalar venlafaksinın opioid, benzodiazepin, fensiklidin (PCD) veya N-metil-D-aspartik asit reseptörlerine hemen hemen hiç afinitesinin olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda venlafaksinın 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.

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 kullanımda 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.

Kan basıncı:

Venlafaksin ile tedavi edilen bazı hastalarda kan basıncında doza bağlı artışlar gözlenmiştir. Pazarlama sonrası kullanımda 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. Rutin kan basıncı kontrolleri önerilebilir. 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.

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.

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 hastaların ufak bir kısmında, doz azaltımı, doz değişimi veya tedavinin kesilmesi sırasında, agresyon görülebilir. Diğer antidepresanlarda olduğu gibi venlafaksin, agresyon hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Anormal kanama:

Serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar trombosit fonksiyonlarını azaltabilir. SSRI ve SNRI kullanımına bağlı kanama; ekimoz, hematoma, epistaksis ve peteşiden gastrointestinal hemoraji ve yaşamı tehdit edici hemorajiye kadar çeşitlilik gösterebilir. Hemoraji riski venlafaksin kullanan hastalarda artabilir. Diğer serotonin geri alım inhibitörleri gibi venlafaksin de, antikoagülan ve trombosit inhibitörü alanlar da dahil olmak üzere, kanamaya eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Zayıflatıcı ajanlarla eş zamanlı kullanımı:

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

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.

Tedavinin kesilmesi:

Tedavinin kesilmesi ile özellikle tedaviye aniden son verilmesi sonucu kesilme belirtileri yaygındır. 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, duyu bozuklukları (parestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, titreme ve baş ağrısı 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 çözülür. 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).

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 dış 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 venlafaksini PCP ve amfetaminden ayırt eder.

VENLADEP XR yardımcı madde olarak sukroz ve şeker pelletleri içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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.

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.

Serotonin sendromu

Diğer serotonerjik ajanlarla olduğu gibi, venlafaksin ile birlikte özellikle serotonerjik nörotransmitter sistemi etkileyebilen diğer ajanların (triptanlar, SSRI'lar, diğer SNRI'lar, lityum, sibutramin, fentanil ve analogları, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, 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. "Kontrendikasyonlar" ve "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Venlafaksin ile bir SSRI, SNRI veya triptanın birlikte uygulanması klinik olarak destekleniyor ise, özellikle tedavinin başlangıcında veya dozun yükseltilmesi durumunda hastanın dikkatle gözlenmesi önerilmektedir. Venlafaksinın serotonin öncülleri (Triptofan ürünleri gibi) ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Etanol

Venlafaksinın etanolün mental ve motor davranışlara verdiği zararı arttırmadığı gözlenmiştir. Ancak, hastalar, bütün santral sinir sistemi üzerinde etkisi olan ilaçlarda olduğu gibi, venlafaksin kullanırken alkol almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

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).

Venlafaksinın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Lityum

Venlafaksin ve lityumun eşzamanlı kullanımı sırasında serotonin sendromu meydana gelebilir (bkz. serotonin sendromu).

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 AUC'sinde 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 eşzamanlı 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, eşzamanlı 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 eşzamanlı 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 eşzamanlı 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.

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.

Ketokonazol:

CYP2D6'nın zayıf ve güçlü metabolizörlerinde ketokonazol ile yapılan bir farmakokinetik çalışması, deneklerde ketokonazol alımını takiben hem venlafaksin hem O-desmetilvenlafaksin yüksek plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanmıştır.

Sitokrom P450 izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlar

Çalışmalar venlafaksin, CYP2D6'nın görece zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. Venlafaksin *in vitro* olarak CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C9'u inhibe etmemiştir. Bu durum, aşağıdaki ürünlerle yapılan *in vivo* çalışmalar ile doğrulanmıştır: Alprazolam (CYP3A4), kafein (CYP1A2), karbamazepin (CYP3A4), diazepam, (CYP3A4 ve CYP2C19) ve tolbutamid (CYP2C9).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

18 yaşın altındaki çocuklarda venlafaksin kullanımına bağlı yeterli deneyim yoktur (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", "Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde kullanımı").

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Venlafaksinın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Venlafaksinın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. Venlafaksin, hamile kadınlarda yalnızca, beklenen yarar olası risklerden daha yüksek ise kullanılmalıdır.

Diğer serotonin geri alım inhibitörlerinde (SSRI'ler/SNRI'ler) olduğu gibi, venlafaksinın doğuma veya doğumdan kısa - süre öncesine kadar kullanılması halinde, yenidoğanda 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.

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 venlafaksinın 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 anne sütüne geçmektedir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, anne sütüyle beslenen infantlarda, ağlama, irritabilite ve uyku düzeni bozuklukları raporlanmıştır. Anne sütü ile beslenme kesildiği zaman venlafaksinın kesilmesi ile ilişkili semptomlar raporlanmıştır. Emzirilen bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. Bu nedenle, emzirmenin veya VENLADEP XR tedavisinin devamı/kesilmesi yönündeki karar,

emzirmenin bebeğe, VENLADEP XR tedavisinin ise anneye sağladığı yarar göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneęi /Fertilite

Hem erkek hem dişi sıçanların venlafaksin metaboliti O-DV'ye maruz kaldıkları bir çalışmada fertilitede azalma gözlenmiştir. Bu O-DV maruziyeti 375 mg günlük insan venlafaksin dozunun yaklaşık olarak 1 – 2 - katı idi. 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

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

Bilinmiyor: Trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi, nötropeni, pansitopeni dahil kan hastalıkları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UAHSS)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah kaybı
Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyonel durum, depersonalizasyon, anorgazmi, libido azalması, sinirlilik, insomni, anormal rüya görme

Yaygın olmayan: Halüsinasyon, derealizasyon, ajitasyon, anormal orgazm (kadınlarda), apati, hipomani, diş gıcırdatma

Seyrek: Mani

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi ve intihara yatkınlık*, deliryum, agresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı**

Yaygın: Somnolans, tremor, parestezi, hipertoni

Yaygın olmayan: Akatizi/ psikomotor huzursuzluk, senkop, miyoklonus, anormal koordinasyon, denge bozukluğu, tat alma duyusunda bozulma

Seyrek: Konvülsiyon

Bilinmiyor: Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), serotonerjik sendrom, distoni ve diskinezi de dahil olmak üzere ekstrapiramidal bozukluk, tardif diskinezi

Göz hastalıkları

| | |
|-------------|--|
| Yaygın: | Bulanık görme de dahil olmak üzere görme bozukluğu, midriyazis, uyum bozukluğu |
| Bilinmiyor: | Dar açılı glokom |

Kulak ve iç kulak hastalıkları

| | |
|-------------|----------|
| Yaygın: | Tinnitus |
| Bilinmiyor: | Vertigo |

Kardiyak hastalıklar

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın: | Palpitasyon |
| Yaygın olmayan: | Taşikardi |
| Bilinmiyor: | Ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi (Torsade de Pointes dahil) |

Vasküler hastalıklar

| | |
|-----------------|--|
| Yaygın: | Hipertansiyon, vazodilatasyon (çoğunlukla sıcak basması) |
| Yaygın olmayan: | Ortostatik hipotansiyon |
| Bilinmiyor: | Hipotansiyon, kanama (mukoz membran kanaması) |

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

| | |
|-----------------|---------------------|
| Yaygın: | Esneme |
| Yaygın olmayan: | Dispne |
| Çok seyrek: | Pulmoner eozinofili |

Gastrointestinal hastalıklar

| | |
|-----------------|------------------------------|
| Çok yaygın: | Bulantı, ağız kuruluğu |
| Yaygın: | Kusma, diyare, konstipasyon, |
| Yaygın olmayan: | Gastrointestinal hemoraji |
| Bilinmiyor: | Pankreatit |

Hepatobiliyer hastalıklar

| | |
|-------------|--|
| Bilinmiyor: | Hepatit, anormal karaciğer fonksiyon testi |
|-------------|--|

Deri ve deri altı doku hastalıkları

| | |
|-----------------|--|
| Çok yaygın: | Hiperhidroz (gece terlemeleri dahil) |
| Yaygın olmayan: | Anjiyoödem, fotosensitivite reaksiyonu, ekimoz, döküntü, alopesi |
| Bilinmiyor: | Eritema multiforme, Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, pruritus, ürtiker |

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

| | |
|-------------|--------------|
| Bilinmiyor: | Rabdomiyoliz |
|-------------|--------------|

Böbrek, idrar ve genital hastalıklar

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın: | Dizüri (çoğunlukla idrar yapmada duraksama ile birlikte), pollaküri |
| Yaygın olmayan: | İdrar retansiyonu |
| Seyrek: | Üriner inkontinans |

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Kanama artışı veya düzensiz kanamayla ilişkili adet bozuklukları (örn. menoraji, metroraji), ejakülasyon bozukluğu, erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, halsizlik, ürperti

Araştırmalar:

Yaygın: Kolesterol oranında artış
Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo kaybı
Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT uzaması, kanama zamanı uzaması, kan prolaktin seviyesinde artış

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

**Havuzlanmış klinik çalışmalara göre baş ağrısı insidansı venlafaksinle %30,3'e karşı plasebo ile %31,3 oranında ortaya çıkmıştır.

Tedavinin kesilmesi için gereken zaman, doz, tedavi süresine ve hastaya bağlı olabilir (Bkz. "Pozoloji ve uygulama şekli"). Tedavinin aniden kesilmesi, dozun birden azaltılması veya kademe kademe azaltılması ile ilgili semptomlar hipomania, anksiyete, ajitasyon, sinirlilik, konfüzyon, uykusuzluk veya diğer uyku bozuklukları, yorgunluk, uyuşukluk, parestezi, baş dönmesi, konvülsiyon, vertigo, baş ağrısı, grip benzeri semptomlar, kulak çınlaması, bozulmuş koordinasyon ve denge, tremor, terleme, ağız kuruluğu, anoreksi, diyare, mide bulantısı, ve kusmadır. Pazarlama öncesi çalışmalarda, kesilme reaksiyonlarının çoğunluğu hafifti ve tedaviye gerek olmadan geçti.

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

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, epistaksis 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 (TUFAM)'ne 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 özellikle diğer ilaçlar ve/veya alkol ile beraber yüksek dozda venlafaksin 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), ventriküler taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, vertigo ve ölüm yer almaktadır.

Geriye dönük yayımlanmış çalışmalar, venlafaksin SSRI'lara oranla daha fazla, trisiklik antidepressanlara 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. Aşırı doz riskini azaltmak için, venlafaksin, iyi hekimlik uygulamasına uygun biçimde, mümkün olan en düşük miktarlarda reçete edilmelidir.

Doz aşımı tedavisi

Yeterli hava yolu, oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanır. Kardiyak ritim ve hayati bulguların izlenmesi tavsiye edilir. Genel destekleyici ve semptomatik ölçümler de tavsiye edilir.

Aspirasyon riski varsa kusturma önerilmez.

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

Aktif kömür kullanımı ilaç absorpsiyonunu kısıtlayabilir.

Venlafaksin bilinen spesifik antidotu yoktur.

Diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve transfüzyonun yararlı olmadığı düşünülmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antidepressanlar
ATC kodu: NO6A X16

Venlafaksin insanlardaki antidepressan 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 O-DV, sadece kronik olarak bu etkiyi gösteren trisiklik ajanların aksine, hem akut (tek doz), hem de kronik uygulamadan sonra β -adrenerjik duyarlılığı azaltır. Bu özellik, venlafaksin antidepressan 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 -adrenerjik reseptörleri için in vitro gerçek anlamda hiçbir etkiye sahip değildir. Bu reseptörler üzerindeki

farmakolojik etki, antikolinergik, sedatif ve kardiyovasküler yan etkiler gibi diğer antidepresan tıbbi ürünlerinde görülen çeşitli yan etkilerle ilişkili olabilir.

Venlafaksin monoamin oksidaz (MAO) inhibitör aktivitesine sahip değildir.

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

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 salımına (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 venlafaksinın 12 ay süreyle tekrarlayan majör depresif epizotların önlenmesine ilişkin etkililiği, son depresyon epizodunda venlafaksin tedavisine (BID) rejiminde günde 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 plaseboya karşı üstünlüğü kanıtlanmış olmasına karşın, 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Venlafaksin, ağırlıklı olarak aktif metaboliti O-desmetilvenlafaksine (ODV) sayesinde yaygın şekilde metabolize edilmektedir. Venlafaksin ve ODV'in ortalama \pm SD plazma yarılanma ömürleri sırasıyla 5 ± 2 saat ve 11 ± 2 saattir. Venlafaksin ve ODV'in 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 daha yavaş 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:

Bilgi bulunmamaktadır.

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 metabolizörlere 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 güvenlilik 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 yeni doğan ağırlığında azalma, ölü doğum, emzirmenin ilk 5 günü içerisinde yeni doğan ölümlerinde artış gözlenmiştir. Ölümün sebebi bilinmemektedir. İnsan dozunun 1.3 katına kadar olan dozlarda herhangi bir etki ile karşılaşılmemiştir. 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 idi. Bu bulgunun insanlarla ilgisi bilinmemektedir.

Teratojenisite

Venlafaksin 375 mg/gün insan dozunun (mg/kg baz alınarak) 11 katı (sıçan) ve 12 katı (tavşan) dozlarda veya 375 mg/gün insan dozunun (mg/kg baz alınarak) 2.5 katı (sıçan) ve 4 katı (tavşan) dozlarda venlafaksin verilen sıçan ve tavşan döllerinde, venlafaksin malformasyonlara sebep olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Şeker pelletleri

Sukroz

Kolloidal silikon dioksit

Hipromelloz

Etil selüloz

Poliyeten glikol 6000

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

Jelatin

İzopropil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Alüminyum folyo blister ambalajlarda 14 ve 28 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel : (0216) 564 80 00

Faks : (0216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2014/162

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ