

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENEGIS XR 75 mg Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 75 mg venlafaksine eşdeğer 84,84 mg venlafaksin HCl (hidroklorür tuzu) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış Salımlı Kapsül.

Kapsül dolgu maddesi olarak koyu sarı ve beyaz kaplı pelletler bulunan, kırmızı renkli başlık ve renksiz şeffaf gövdesi olan CONI SNAP-2 numara büyüklüğündeki sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VENEGIS 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 depresyonda tavsiye edilen başlangıç dozu günlük 75 mg VENEGIS 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 VENEGIS 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 VENEGIS 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 VENEGIS 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.

Tedavi her hastada ayrı ayrı (veya hasta bazında) düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir. En düşük etkin doz saptanarak tedaviye devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

VENEGIS XR'ın yemek ile birlikte alınması tavsiye edilir. Her kapsül bütün olarak sıvıyla yutulmalıdır. Kapsül bölünmemeli, ezilmemeli, çiğnenmemeli veya suya karıştırılmamalıdır. VENEGIS 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 30-70 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmamakla birlikte dikkatli olunmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında venlafaksin toplam günlük dozu % 50 oranında azaltılmalıdır. Klirens hastadan hastaya değişebileceğinden kişiye göre doz ayarlaması gerekebilir.

Hemodiyaliz gereken, glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dakika olan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz %50 oranında azaltılmalıdır.

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.

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:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, yalnızca yaşlarından dolayı mutad dozda ayarlama yapılması tavsiye edilmez. Ancak yaşlıların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. (Böbrek yetmezliği olasılığı, nörotransmitter duyarlılığı ve afinitesindeki olası değişiklikler 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 VENEGIS 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

VENEGIS 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”). 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. “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 VENEGIS XR 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.

VENEGIS 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:

VENEGIS 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 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 güvenlilik 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 örneğin 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 (örneğin ajitasyon, halüsinasyonlar ve koma), otonom dengesizlikler (örneğin taşikardi, kan basıncında dalgalanmalar ve hipertermi), nöromusküler değişiklikler (örneğin hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu), ve/veya gastrointestinal semptomlar (örneğin 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 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.

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

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

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

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

Konvülsiyonlar:

Venlafaksin tedavisi ile konvülsiyonlar görülebilir. Tüm antidepresanlar gibi VENEGIS 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 venlafaksinin opioid, benzodiazepin, fensiklidin (PCD) veya N-metil-D-aspartik asit reseptörlerine hemen hemen hiç afinitesinin olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda venlafaksinin 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 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.

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 güvenilirliği 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 çözümlenir. 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 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 venlafaksini PCP ve amfetaminden ayırt eder.

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, venlafaksinin 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

Venlafaksinin 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_{maks} '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_{maks} 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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Venlafaksin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu 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'ler/SNRI'ler) 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.

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: İritabilite, 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, iritabilite 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 VENEGIS XR tedavisinin devamı/kesilmesi yönündeki karar, emzirmenin bebeğe, VENEGIS XR tedavisinin ise anneye sağladığı yarar göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneği /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

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.

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*, nötropeni*
Çok seyrek: Trombositopeni*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon*

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı*
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 dışı 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*, palpasyon*

Seyrek: Torsade de Pointes*, ventriküler taşikardi*, ventriküler fibrilasyon, elektrokardiyogramda QT uzaması*

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, sıcak basması

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne*, esneme

Seyrek: İnterstiyel akciğer hastalığı*, pulmoner eozinofili*

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon

Yaygın: Diyare*, kusma

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji,

Seyrek: Pankreatit*

Hepatobilyer 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, ejakülasyon bozukluğu

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 sonrasında ortaya çıkan 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.

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, 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; eposta: 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 VENEGIS 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), 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 ritm 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 VENEGIS 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: NO6A X16

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 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 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, 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 salıma (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

sürelî, 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. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, venlafaksin CYP2D6 tarafından ana aktif metaboliti ODV'ye biyotransformasyon geçirdiğini göstermektedir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar ayrıca venlafaksin CYP3A4 tarafından minör, daha az aktif bir metabolit olan N-desmetilvenlafaksine metabolize olduğunu göstermektedir. *In 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. Ölümlerin sebebi bilinmemektedir. İnsan dozunun 1.3 katına kadar olan dozlarda herhangi bir etki ile karşılaşılmamıştır. 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Sodyum klorür

Etilselüloz

Talk

Dimetikon

Potasyum klorür

Kopovidon

Susuz koloidal silika

Ksantan zımkı

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanma talimatı bulunan karton kutuda, PVC/PVDC/Al blisterlerde 28 kapsül bulunur.

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

Farma-tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok. No:12

34775 Ümraniye/ İSTANBUL

Telefon: (0216) 314 23 23

Faks: (0216) 314 62 65

E-mail: info@farma-tek.com

8. RUHSAT NUMARASI

2018 / 435

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 08.08.2018

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

08.08.2018