Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/sulinex-225-mg-xr-28-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N06AX16

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SULİNEX XR 225 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet uzatılmış salım formülasyonunda hidroklorür tuzu halinde 225 mg venlafaksin içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat 6.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.
Yuvarlak, bikonveks, beyaz tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SULİNEX 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 SULİNEX 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 SULİNEX 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 SULİNEX 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 SULİNEX 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:

SULİNEX XR'ın yemek ile birlikte alınması tavsiye edilir. Her tablet bütün olarak sıvıyla yutulmalıdır. Tablet bölünmemeli, ezilmemeli, çiğnenmemeli veya suya karıştırılmamalıdır. SULİNEX 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 venlafaksinin toplam günlük dozu %25-50 oranında azaltılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında venlafaksinin toplam günlük dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Klirens hastadan hastaya değişebileceğinden kişiye göre doz ayarlaması gerekebilir.
Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda venlafaksinin 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 venlafaksinin kullanımına bağlı yeterli deneyim yoktur (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", "Pediyatrik Kullanım").

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

Devam tedavisi
Depresyonun nüksünün ve yeni episodların engellenmesi için gerekli doz, başlangıç tedavisinde olduğu gibi günde 1 kez 75 mg SULİNEX 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. Venlafaksinin uzun süreli (12 aya kadar) depresyon tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Anksiyete, sosyal fobi ve panik bozukluğu tedavisinde 6 aya kadar etkinliği gösterilmiştir.

Venlafaksinin kesilmesi
İlacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Kesilme reaksiyonları riskini azaltmak için, venlafaksin tedavisi kesilirken doz en az 1 – 2 haftalık periyodlarda 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

SULİNEX XR, venlafaksine veya formülasyondaki maddelerin herhangi birine aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
MAO inhibitörleri 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

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 SULİNEX 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.
SULİNEX XR pediyatrik hastalarda (18 yaş altı) kullanım için onaylı değildir.

MAO inhibitörleri kullanımının kesilmesinin hemen ardından SULİNEX XR kullanımına başlanması ve venlafaksin kullanımının kesilmesini takiben hemen MAO inhibitörleri kullanımına başlanması ile bazıları ciddi olan advers reaksiyonlar bildirilmiştir. MAO inhibitörleri ve venlafaksine benzer farmakolojik özellikleri olan diğer antidepresanlarla birlikte veya ardarda kullanım ile tremor, bulantı, kusma, miyoklonus, aşırı terleme, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, nöroleptik malign sendroma benzeyen hipertemi, nöbet ve ölüm bildirilmiştir. Bu yüzden, venlafaksin, MAOI ile birlikte veya MAOI tedavisinin kesilmesini takip eden 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Venlafaksin kullanımına son verildikten sonra bir MAOI'ne başlamadan önce en az 7 gün geçmelidir.

MAO inhibitörleri kullanımının kesilmesi ile venlafaksin tedavisine başlanması arasındaki zaman aralığıyla ilgili yukarıda bahsedilen öneriler irreversibl MAO inhibitörleri düşünülerek yapılmıştır. Reversibl MAO inhibitörü olan moklobemid kullanımının kesilmesi ve venlafaksin tedavisine başlanması arasında geçmesi gereken zaman 14 günden az olabilir. Ancak, MAO inhibitörleri ile ilgili yukarıda bahsedilen advers reaksiyonların riskinden dolayı moklobemidden venlafaksin 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 veya trisiklik antidepresanların birlikte kullanılması ile de benzer etkileşim ve advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Venlafaksin ile tedavi edilen tüm hastalar klinik durumun kötüleşmesi ve intihara yatkınlık bakımından uygun şekilde izlenmeli, gözlem altında tutulmalıdır. Hastalar, aileleri ve hastaların bakımını üstlenen kişiler, özellikle tedavinin başlangıcında veya toplam doz veya dozaj sıklığında herhangi bir değişiklik olması durumunda anksiyete, ajitasyon, panik atak, uykusuzluk, irritabilite, hostilite, saldırganlık, impulsivite, akatizi (psikomotor huzursuzluk), hipomani, mani, beklenmedik davranış değişiklikleri, depresyonun kötüleşmesi ve intihar düşüncesi ortaya çıkmasına karşı hazırlıklı olmaları konusunda cesaretlendirilmelidirler. Özellikle depresif hastalarda, intihara teşebbüs etme riski göz önünde bulundurulmalıdır ve

doz aşım riskini azaltmak için iyi hasta yönetimi prensibi çerçevesinde hastaya olabilecek en az miktarda ilaç verilmelidir (Bkz. "Pediyatrik kullanım" ve "İstenmeyen etkiler").

İntihar, depresyon ve belirli bazı psikiyatrik bozuklukların bilinen bir riskidir ve bu bozukluklar kendi başlarına intihar eğiliminin habercisidirler. Antidepresan ilaçların (SSRI ve diğerleri) kısa dönem plasebo kontrollü çalışmalarının toplu analizleri, bu ilaçların majör depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklara sahip çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde (18-24 yaşlar) intihar eğilimi riskini artırdığını göstermiştir. Kısa dönem çalışmaları 24 yaşın üstündeki yetişkinlerde plasebo ile karşılaştırıldığında antidepresanlar ile intihar eğilimi riskinde bir artış göstermemiştir; 65 yaş ve üstündeki yetişkinlerde plasebo ile karşılaştırıldığında antidepresanlar ile intihar eğilimi riskinde azalma olmuştur.

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

Diğer serotonerjik ajanlarla olduğu gibi, venlafaksinin özellikle serotonerjik ilaçlarla (SSRI'lar, SNRI'lar ve triptanlar 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. Serotonin sendromu semptomları arasında mental durum değişiklikleri (ör. ajitasyon, halüsinasyonlar ve koma), otonom dengesizlikler (ör. taşikardi, kan basıncında dalgalanmalar ve hipertermi), nöromüsküler değişiklikler (ör. hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu), ve/veya gastrointestinal semptomlar (ör. bulantı, kusma ve diyare) sayılabilir. Serotonin sendromu, en şiddetli şekilde, potansiyel olarak vital bulgularda hızlı dalgalanma ve mental durum değişiklikleri ile birlikte hipertermi, kaslarda rijidite, otonom dengesizlikle karakterize olan NMS'ye benzer şekilde ortaya çıkabilir (Bkz. "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Venlafaksinin serotonerjik ve/veya dopaminerjik nörotransmiter 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.

Venlafaksin tedavisi ile konvülsiyonlar görülebilir. Tüm antidepresanlar gibi SULİNEX XR, daha önce konvülsiyonlar görülmüş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar kızarıklık, ürtiker veya benzer bir alerjik reaksiyon görüldüğünde doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

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.

Özellikle madde kötüye kullanımı ve bağımlılık öyküsü olan hastalarda suiistimal riski vardır. Bu nedenle venlafaksin kullanımı sırasında tolerans gelişimi, doz artırımı veya ilaç alışkanlığı gibi venlafaksinin yanlış ve kötüye kullanım belirtileri gözlenmelidir.

Orta şiddette veya ciddi renal yetmezlik veya karaciğer sirozu olan hastalarda, venlafaksin ve aktif metabolitlerinin klirensi azaldığından bu maddelerin eliminasyon yarı ömrü uzar. Bu durumda düşük doz gerekli olabilir.

Venlafaksin, geçmişinde miyokard enfarktüsü veya stabil olmayan kalp hastalığı kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, QT aralığında uzama dahil EKG bozuklukları ve elektrolit dengesizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Venlafaksin ile tedavi edilen bazı hastalarda kan basıncında doza bağlı artışlar gözlenmiştir. Pazarlama sonrası kullanımda acil tedavi gerektiren kan basıncı artışları gözlemlenmiştir. Venlafaksin alan hastalar için kan basıncı ölçümü tavsiye edilir. Kan basıncı artışı ile durumu tehlikeye girebilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır.

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

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

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.

Venlafaksin dahil antidepresan kullanan hastaların ufak bir kısmında, doz azaltımı veya kesilmesi sırasında, agresyon görülebilir. Diğer antidepresanlarda olduğu gibi venlafaksin, agresyon hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar trombosit agregasyonu ile ilgili bozukluklara sebebiyet verebilir. Venlafaksin alan hastalarda gastrointestinal kanama dahil, deri ve mukoza kanaması riski artabilir. Diğer serotonin geri alım inhibitörleri gibi venlafaksin de, antikoagulan ve trombosit inhibitörü alanlar da dahil olmak üzere, kanamaya eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Venlafaksin tedavisinin fentermin dahil, zayıflatıcı ajanlarla kombine kullanımında güvenirliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Venlafaksin hidroklorür ve zayıflatıcı ajanların beraber kullanımı önerilmemektedir. Venlafaksin hidroklorür tek başına veya diğer ürünlerle kombine kullanımda zayıflatmada endike değildir. Belirgin kilo kaybı, özellikle normal vücut ağırlığının altında olan depresif hastalarda, venlafaksin tedavisinin istenmeyen sonucu olabilir.

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.

Antidepresan tedavisinin sonlandırılması ile kesilme belirtilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle SULİNEX XR dozunun kademe kademe azaltılması ve hastaların izlenmesi tavsiye edilir.

SULİNEX XR 3.0 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Pediyatrik kullanım
18 yaşın altındaki hastalarda etkinlik ve güvenirlilik belirlenmemiştir.
Pediyatrik klinik denemelerde, istenmeyen etki olarak intihar fikri gözlenmiştir. Aynı zamanda düşmanlık, özellikle majör depresyonda kendine zarar verme raporlarında artış da vardır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Venlafaksinin monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "Kontrendikasyonlar").

Venlafaksin ve metaboliti, plazma proteinlerine düşük oranda bağlandıklarından (%27, %30) buna bağlı ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

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.

Diğer serotonerjik ajanlarla olduğu gibi, venlafaksin ile birlikte özellikle serotonerjik nörotransmitter sistemi etkileyebilen diğer ajanların (triptanlar, SSRI'lar, diğer SNRI'lar, lityum, sibutramin, tramadol 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 5-hidroksitriptamin reseptör agonisti (triptan)'nin birlikte uygulanması klinik olarak destekleniyor ise, özellikle tedavinin başlangıcında veya dozun yükseltilmesi durumunda hastanın dikkatle gözlenmesi önerilmektedir. Venlafaksinin serotonin öncülleri (triptofan ürünleri gibi) ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Yapılan çalışmalarda venlafaksin ile lityumun birlikte kullanılmasının farmakokinetik etkileşime neden olmadığı gösterilmiştir (santral sinir sistemi üzerinde etkisi olan ilaçlarla ilgili üstteki paragrafa bakınız).

Sağlıklı gönüllülere venlafaksinin etanol ile birlikte verilmesi (günde bir kez 0.5 g/kg) ile venlafaksin, metaboliti ve etanolün farmakokinetik profilleri değişmemiştir.
Venlafaksinin haloperidol ile birlikte kullanımının, serum ilaç düzeylerinde yükselme ve laboratuvar değerlerinde değişiklikler gibi etkileşimlere neden olduğu bildirilmiştir.
Haloperidol ile yapılan bir farmakokinetik çalışmada haloperidol için toplam oral klirenste %42 düşüş, EAA'de %70 artış, C_{maks}'da %88 artış gözlenmiştir ama yarı ömründe değişiklik olmamıştır.

Venlafaksinin 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.

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

Venlafaksin imipramin ve 2-OH-imipraminin farmakokinetiğini etkilemez. Ancak, venlafaksin ile beraber alındığında desipraminin EAA, C_{maks} ve C_{min}'ları aşağı yukarı %35 artar. 2-OH-desipraminin EAA 2.5 - 4.5 kat artar. İmipramin, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksinin farmakokinetiğini etkilemez.

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

Farmakokinetik etkileşim çalışmasındaki sağlıklı gönüllülere venlafaksin (5 gün boyunca her 8 saatte bir 50 mg) ve metoprololün (5 gün boyunca her 24 saatte bir 100 mg) birlikte uygulanması ile, metoprololün plazma konsantrasyonlarında yaklaşık % 30-40'lık bir artış olmuş, aktif metaboliti α-hidroksimetoprololün plazma konsantrasyonları ise değişmemiştir.

Sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilen bu çalışmada venlafaksinin, metoprololün kan basıncı düşürücü etkisini azalttığı görülmüştür. Bu bulgunun hipertansif hastalardaki klinik önemi bilinmemektedir. Metoprolol, venlafaksinin veya aktif metaboliti olan O-desmetilvenlafaksinin farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. Venlafaksin ve metoprololün birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

In vitro çalışmalar, venlafaksinin alprazolam, dekstrometorfan, kafein, imipramin ve risperidon gibi santral sinir sistemi üzerinde etkisi olan değişik ilaçların metabolizasyonunu etkilemediğini göstermektedir.

Diazepam, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksinin (O-DV) farmakokinetiğini etkilemez. Venlafaksinin diazepam ve aktif metaboliti desmetildiazepamın farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerinde etkisi yoktur.

İndinavir, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksinin farmakokinetiğini etkilemez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Çalışmalar venlafaksinin, 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).

Diğer İlaçların Venlafaksini Etkileme Potansiyeli

Venlafaksin için metabolik yolaklar CYP2D6 ve CYP3A4 içermektedir. Venlafaksin primer olarak sitokrom P450 enzimi CYP2D6 tarafından aktif metaboliti O-DV'ye metabolize olur. CYP3A4, venlafaksinin metabolizmasındaki CYP2D6'ya göre minör bir yolaktır.

CYP2D6 İnhibitörleri:

CYP2D6 inhibitörleri ve venlafaksinin birlikte kullanımı, venlafaksin plazma konsantrasyonunda artış ve O-DV konsantrasyonunda azalma ile sonuçlanak venlafaksinin O-DV'ye metabolizmasını azaltabilir. Hem Venlafaksin hem de O-DV farmakolojik olarak aktif olduklarından, venlafaksin CYP2D6 ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir.

CYP3A4 inhibitörleri:

CYP3A4 inhibitörleri ve venlafaksinin birlikte kullanımı venlafaksin ve O-DV seviyelerini artırabilir (ketokonazol ile ilgili bölüme bakınız). Bu nedenle, hastanın tedavisinde CYP3A4 inhibitörü ve venlafaksinin birlikte yer alması durumunda dikkatli olunmalıdır.

CYP2D6 ve 3A4 inhibitörleri:

Venlafaksinin, venlafaksin için primer metabolize edici enzimler olan CYP2D6 ve CYP3A4'ü potansiyel olarak inhibe eden ilaç tedavileri ile birlikte kullanımı çalışılmamıştır. Bununla birlikte, bu birlikte kullanımın venlafaksinin plazma konsantrasyonlarını artıracağı düşünülmektedir. Bu nedenle, venlafaksin ile birlikte bu iki enzim sisteminin her ikisinin de inhibisyonuna neden olan diğer ajan(lar) kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Elektrokonvülzif terapi

Venlafaksin tedavisi ile kombine edilmiş elektrokonvülzif terapinin yararını kanıtlayacak klinik veri bulunmamaktadır.

İlaç - Laboratuar 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü
Venlafaksinin güvenilirliği gebelerde kanıtlanmamıştır. Venlafaksin sadece potansiyel yararı risklerinden fazla ise gebe kadınlara verilmelidir.

Gebelik dönemi
Eğer venlafaksin doğuma kadar veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, yeni doğan bebekte kesilme belirtileri görülebilir. Üçüncü trimesterin sonlarına doğru venlafaksine maruz kalan bazı bebeklerde tüp ile besleme, solunum desteği gerektiren veya hastanede daha uzun süre kalmayı gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Bu tür komplikasyonlar doğumun hemen sonrasında ortaya çıkabilir.

Laktasyon dönemi
Venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin anne sütüne geçtiğinden ya emzirmekten vazgeçilmeli ya da venlafaksin tedavisi kesilmelidir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, anne sütüyle beslenen infantlarda, ağlama, irritabilite ve uyku düzeni bozuklukları raporlanmıştır. Semptomlar, emzirmenin kesilmesinin ardından venlafaksin tedavisinin durdurulması ile de devam etmiştir.

Üreme yeteneği (fertilite)
Sıçanlardaki reprodüksiyon ve fertilite çalışmaları, mg/m^2 hesaplaması baz alınarak tavsiye edilen günlük maksimum insan dozunun 8 katına kadar veya 2 katına kadar oral dozlarda erkek ve dişi fertilitesi üzerine etkilerin olmadığını göstermiştir.

Venlafaksinin en büyük metabolitine (O-DV) maruz kalan erkek ve dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada fertilite de azalma gözlenmiştir. Bu O-DV maruziyeti 225 mg/gün dozunda insan venlafaksin dozunun yaklaşık olarak 2-3 katı idi. Bu bulgunun insanlarla ilgisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Venlafaksin, sağlıklı gönüllülerde psikomotor, bilişsel veya kompleks davranış performansını etkilememiştir. Ancak, herhangi bir psikoaktif ilaç düşünme, karar verme ve motor becerilere zarar verebilir. Bundan dolayı, hastalar, araba dahil tehlikeli makineleri kullanma yetileri konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Ekimoz, mukoza kanaması*, gastrointestinal kanama*
Seyrek: Uzamış kanama zamanı*, trombositopeni*
Çok seyrek: Kan diskrazisi* (agranülositoz*, aplastik anemi*, nötropeni* ve pansitopeni dahil*)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Serum kolesterol seviyesinin yükselmesi (özellikle uzun süre kullanım ve muhtemelen yüksek dozlar ile), kilo kaybı
Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri*, hiponatremi*, kilo alma
Seyrek: Hepatit*, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH)*
Çok seyrek: Prolaktin seviyelerinin yükselmesi*

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı*
Yaygın: Anormal rüya görme, libido azalması, sersemlik hissi, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kas tonüsünün artması, uykusuzluk, sinirlilik, parestezi, sedasyon, tremor, kafa karışıklığı*, kendine yabancılaşma*
Yaygın olmayan: Uyuşukluk, halüsinasyonlar, miyoklonus, ajitasyon*, bozulmuş koordinasyon ve denge*
Seyrek: Akatizi/psikomotor huzursuzluk*, konvülsiyon, manik reaksiyon, nöroleptik malig sendrom (NMS)*, serotonerjik sendrom*
Çok seyrek: Deliryum*, ekstrapiramidal reaksiyonlar (distoni ve diskinezi dahil)*, tardif diskinezi*

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Hipertansiyon, vazodilatasyon (çoğunlukla sıcak basması), palpitasyon*
Yaygın olmayan: Hipotansiyon*, postural hipotansiyon, senkop, taşikardi
Çok seyrek: QT uzaması*, ventriküler fibrilasyon*, ventriküler taşikardi (torsade de pointes dahil)*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme
Yaygın olmayan: Dispne*
Çok seyrek: Pulmoner eozinofili*

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: İştah azalması, konstipasyon, mide bulantısı, kusma
Yaygın olmayan: Diş gıcırdaması*, diyare*
Çok seyrek: Pankreatit*

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Terleme (gece terlemeleri dahil*)
Yaygın olmayan: Kızarıklık, alopesi*
Çok seyrek: Eritema multiforme*, Stevens-Johnson sendromu*, kaşıntı*, ürtiker*
Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok seyrek: Rabdomiyoliz*

Böbrek, idrar ve genital hastalıklar
Yaygın: Anormal ejakülasyon/orgazm (erkeklerde), anorgazmi, erektil disfonksiyon, idrar yapma bozukluğu (çoğunlukla kesik kesik yapma şeklinde), artmış kanama ve artmış düzensiz kanamayla ilgili menstrual bozukluklar* (örn, menoraji, metroraji*), idrara çıkma sıklığında artış*

Yaygın olmayan: Anormal orgazm (kadınlarda), idrar retansiyonu
Seyrek: İdrar inkontinansı*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Kuvvetsizlik/yorgunluk, ürperti*
Yaygın olmayan: Anjiyoödem*, fotosensitivite reaksiyonu
Çok seyrek: Anafilaksi*

Duyu Organları
Yaygın: Gözde uyum bozukluğu, midriazis, görme bozuklukları
Yaygın olmayan: Değişmiş tat duyusu, kulak çınlaması*
Çok seyrek: Dar açılı glokom*

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar
Bilinmiyor: Kemik kırığı

* Pazarlama sonrasında ortaya çıkan yan etkiler.

Tedavi edilmiş hipertansiyon veya başlangıçta yükselmiş kan basıncı olan hastalarda venlafaksin tedavisi ile daha fazla artış eğilimi görülmemektedir. Rutin kan basıncı kontrolleri önerilebilir.

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 adolesanlardaki (6-17 yaş) (plasebo kontrollü klinik çalışmalarda) venlafaksinin istenmeyen etki profili yetişkinlerde görülene benzerdi. Yetişkinlerle olduğu gibi, azalmış tat duyusu, kilo kaybı, kan basıncında artış ve serum kolesterol seviyesinde artış gözlenmiştir (bkz "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

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

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

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, venlafaksinin SSRI'lara oranla daha fazla, trisiklik antidepresanlara oranla ise daha az sayıda aşırı doza bağlı ölüme yol açtığına işaret etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, venlafaksinle tedavi edilen hastaların SSRI'larla tedavi edilenlere oranla intihar risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Aşırı doza bağlı ölümlerin ne kadarının venlafaksin toksisitesine, ne kadarının venlafaksin alan hastaların diğer özelliklerine bağlı olduğu açık değildir. 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 SULİNEX XR alımının hemen arkasından yapılmak üzere önerilebilir.

Aktif kömür kullanımı ilaç absorpsiyonunu kısıtlayabilir.

Venlafaksinin bilinen spesifik antidotu yoktur.

Diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve transfüzyonun yararlı olmadığı düşünülmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antidepresanlar
ATC Kodu: N06AX16

Venlafaksin, selektif bir noradrenerjik-serotonerjik geri alım (reuptake) inhibitörüdür. Kimyasal olarak trisiklik, tetrasiklik veya diğer antidepresanlardan farklı, yeni bir antidepresandır. Preklinik çalışmalar, venlafaksinin ve başlıca metaboliti olan O-desmetilvenlafaksinin (O-DV) kuvvetli serotonin (5-HT) ve norepinefrin geri alım inhibitörü ve zayıf dopamin geri alım inhibitörü olduğunu göstermiştir. 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, venlafaksinin antidepresan etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Venlafaksinin muskarinik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörler üzerinde gerçek anlamda hiçbir *in-vitro* afinitesi yoktur. Bu reseptörlerdeki farmakolojik aktivite diğer antidepresanlarla görülen antikolinerjik, sedatif ve kardiyovasküler etkiler gibi çeşitli yan etkiler ile ilgili olabilir. Venlafaksinin monoamin oksidaz inhibitör aktivitesi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Venlafaksin iyi absorbe edilir ve yoğun bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar. SULİNEX XR uygulamasından sonra venlafaksin ve O-DV'in doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 6.0 ± 1.5 ve 8.8 ± 2.2 saatte ulaşılır. SULİNEX XR tabletten venlafaksinin absorbsiyon hızı eliminasyon oranından yavaştır. SULİNEX XR'ın absorbsiyon yarı ömrü yaklaşık 15 saattir. Normal tablet ile karşılaştırıldığı zaman SULİNEX XR'ın absorbsiyon hızı daha yavaştır ama absorbsiyonun oranı (eğri altındaki alan, EAA) aynıdır. Besinlerle birlikte alınmasının venlafaksinin absorbsiyonu üzerine veya O-DV oluşumu üzerine etkisi yoktur.

Dağılım:
Venlafaksin ve O-DV'in % 35'den azı plazma proteinlerine bağlanır (sırasıyla, yaklaşık % 27 ve % 30). Bu yüzden protein bağlanmasına bağlı ilaç etkileşimi beklenmez.

Biyotransformasyon:
Venlafaksin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olur; en önemli aktif metaboliti O-DV'dir.

Eliminasyon:
Venlafaksinin uzatılmış salım formülasyonu, ilacı sindirim sistemine yavaşça bırakan sferoidlerden oluşur. Bu sferoidlerin çözünmeyen kısmı elimine edilir ve feçesde görülebilir.

Atılım başlıca böbrekler yolu ile gerçekleşir ve verilen dozun % 87'si 48 saat içerisinde idrarda venlafaksin veya metabolitleri halinde bulunur.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:
Venlafaksin ve O-DV her 8 saatte uygulandığında 75-450 mg/kg doz aralığında doğrusal kinetik gösterir.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Yaş ve Cinsiyet
Yaş ve cinsiyet venlafaksin farmakokinetiğini önemli derecede etkilemez. Sağlıklı kişilerde kronik uygulama sırasında birikim gözlemlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenesite
Venlafaksin, farelere mg/m^2 hesabı temel alınarak tavsiye edilen maksimum insan dozunun 1.7 katı olan günlük 120 mg/kg doza kadar 18 ay süre ile oral sonda yoluyla verilmiştir. Venlafaksin ayrıca sıçanlara da 24 ay süresince günlük 120 mg/kg'a kadar dozlarda uygulanmıştır. 120 mg/kg dozunu alan sıçanların nekropsisinde plazma venlafaksin konsantrasyonları tavsiye edilen maksimum insan dozunu alan hastalardaki plazma konsantrasyonlarının 1 katı (erkek sıçanlar) ve 6 katı (dişi sıçanlar) idi. Sıçanlarda O-desmetilvenlafaksinin plazma düzeyleri tavsiye edilen maksimum dozu alan hastalardakinden düşüktü.

Fare ve sıçanlarda venlafaksin tedavisi ile tümörler artmamıştır.

Mutajenesite
Venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin Salmonella bakterisi Ames reverze mutasyon ölçümü veya Çin hamsteri ovaryum/HGPRT memeli hücreleri ileri gen mutasyon ölçümünde mutajenik değildi. Venlafaksin sadece sıçan kemik iliğinde in vivo kromazomal aberasyon ölçümünde klastojenik bir cevap ortaya çıkarmakla birlikte, ayrıca in vitro olarak BALB/c-3T3 fare hücre transformasyon ölçümünde, kültüre edilmiş Çin hamsteri ovaryum hücrelerinde kardeş kromatid değişimi ölçümü veya sıçan kemik iliğinde in vivo kromozomal aberasyon ölçümünde mutajenik ve klastojenik değildi.

Fertilitenin Bozulması
Sıçanlardaki reprodüksiyon ve fertilite çalışmaları, mg/m^2 hesaplaması baz alınarak tavsiye edilen günlük maksimum insan dozunun 8 katına kadar veya 2 katına kadar oral dozlarda erkek ve dişi fertilitesi üzerine etkilerin olmadığını göstermiştir.
Venlafaksinin en büyük metabolitine (O-DV) maruz kalan erkek ve dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada fertilite de azalma gözlenmiştir. Bu O-DV maruziyeti 225 mg/gün dozunda insan venlafaksin dozunun yaklaşık olarak 2-3 katı idi. Bu bulgunun insanlarla ilgisi bilinmemektedir.

Teratojenesite
Venlafaksinin 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

Mannitol
Povidon K-90
Makrogol 400
Mikrokristalin selüloz
Silika kolloidal anhidr
Magnezyum stearat
Saflaştırılmış su
Selüloz asetat
Aseton
Opadry Y-30-18037 (hipromelloz, laktoz monohidrat, titanyum dioksit ve triasetin karışımı)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30^0C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-ACLAR / Alüminyum Blister
14 veya 28 adet uzatılmış salımlı tablet içeren karton kutularda piyasaya sunulmaktadır.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
No.4 34467
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

133/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ