

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFEXOR® XR 150 mg Mikropellet Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mikropellet kapsül uzatılmış salım formülasyonunda hidroklorür tuzu halinde 150 mg venlafaksin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet kapsül. Opak koyu turuncu kapak ve gövdeye sahip, üzeri beyaz ink ile baskılı, yaklaşık 1 mm çapında beyaz ila kirli beyaz kürecikler içeren #0 sert jelatin kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EFEXOR XR,

- Major depresyonun tedavisinde,
- Major 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 EFEXOR 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 EFEXOR 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 EFEXOR XR'dır. Daha yüksek dozların ilave yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, 75 mg'lık günlük başlangıç dozuna cevap vermeyen hastalarda dozun günde en fazla 225 mg'a çıkarılması düşünülebilir. Panik bozukluğunda tavsiye edilen doz 7 gün, günde 1 kez 37.5 mg EFEXOR'dur. 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:

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

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").

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 EFEXOR XR'dır.

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

EFEXOR 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 düşüncesi ve davranışlarının (intihara yatkınlık) riskini arttırmıştır. Çocuk veya gençte EFEXOR 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 düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi ediciler tarafından yakinen izlenmesi gereklidir.

EFEXOR XR pediatrik hastalarda (18 yaş altı) kullanım için onaylı değildir.

MAO inhibitörleri kullanımının kesilmesinin hemen ardından EFEXOR XR kullanımına başlanması ve EFEXOR XR 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, EFEXOR XR, MAOI ile birlikte veya MAOI tedavisinin kesilmesini takibeden 14 gün içinde kullanılmamalıdır. EFEXOR XR kullanımına son verildikten sonra bir MAOI'ne başlamadan önce en az 7 gün geçmelidir.

MAO inhibitörleri kullanımının kesilmesi ile EFEXOR tedavisine başlanması arasındaki zaman aralığıyla ilgili yukarıda bahsedilen öneriler irreversibl MAO inhibitörleri düşünülerek yapılmıştır. Reversibl MAO inhibitörü olan moklobemid kullanımının kesilmesi ve EFEXOR tedavisine başlanması arasında geçmesi gereken zaman 14 günden az olabilir. Ancak, MAO inhibitörleri ile ilgili yukarıda bahsedilen advers reaksiyonların riskinden dolayı moklobemidden EFEXOR 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, iritabilite, 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 gözönünde bulundurulmalıdır ve doz aşım riskini azaltmak için iyi hasta yönetimi prensibi çerçevesinde hastaya olabilecek en az miktarda ilaç verilmelidir (Bkz. “Pediatrik 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, venlafaksin 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, venlafaksin 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”).

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.

Venlafaksin tedavisi ile konvülsiyonlar görülebilir. Tüm antidepresanlar gibi EFEXOR 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 suistimal riski vardır. Bu nedenle EFEXOR kullanımı sırasında tolerans gelişimi, doz arttırımı veya ilaç alışkanlığı gibi venlafaksin yanlı 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 (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 güvenilirliği 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, EFEXOR XR 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 EFEXOR XR dozunun kademe kademe azaltılması ve hastaların izlenmesi tavsiye edilir.

Pediyatrik kullanım

18 yaşın altındaki hastalarda etkinlik ve güvenilirlik 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

Venlafaksin 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.

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.

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. Venlafaksin 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 venlafaksin ile etanolün birlikte verilmesi (günde bir kez 0.5 g/kg) ile venlafaksin, metaboliti ve etanolün farmakokinetik profilleri değişmemiştir.

Venlafaksin ile haloperidolün 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, AUC'de % 70 artış, C_{max} 'da % 88 artış gözlenmiştir ama yarı ömründe değişiklik olmamıştır.

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

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

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.

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'luk bir artış olmuş, aktif metaboliti α -hidroksimetoprololün plazma konsantrasyonları ise değişmemiştir.

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

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

Diazepam, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin (O-DV) farmakokinetiğini etkilemez. Venlafaksin ile 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 yollar 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 yoldur.

CYP2D6 İnhibitörleri:

CYP2D6 inhibitörleri ve venlafaksinin birlikte kullanımı, venlafaksin plazma konsantrasyonunda artış ve O-DV konsantrasyonunda azalma ile sonuçlanarak 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 artıracığı düşünülmektedir. Bu nedenle, venlafaksin ile birlikte bu iki enzim sisteminin her ikisinin de inhibisyonuna neden olan diğer ajan(lar) kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Elektrokonvülsif Terapi

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

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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

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. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Venlafaksinın 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, iritabilite ve uyku düzeni bozuklukları raporlanmıştır. Semptomlar, emzirmenin kesilmesinin ardından venlafaksin tedavisinin durdurulması ile de devam etmiştir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Sıçanlardaki reproduksiyon ve fertilite çalışmaları, mg/m² 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.

Venlafaksinın 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 ($\geq 1/10$); 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

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 salgınlaması 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), palpasyon*
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 tad 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

kuruluşu, 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) venlafaksin istenmeyen etki profili yetişkinlerde görülene benzerdi. Yetişkinlerle olduğu gibi, azalmış tad 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 EFEXOR 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 EFEXOR 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

Farmakoterapotik grup (ATC kodu): NO6A X16

Venlafaksin, selektif bir noradrenerjik-serotonerjik geri alım (reuptake) inhibitörüdür. Kimyasal olarak trisiklik, tetrasiklik veya diğer antidepresanlardan farklı, yeni bir antidepresandır. Preklinik çalışmalar, venlafaksin ve başlıca metaboliti olan O-desmetilvenlafaksin (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, venlafaksin antidepresan etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Venlafaksin 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. Venlafaksin monoamin oksidaz inhibitör aktivitesi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Venlafaksin iyi absorbe edilir ve yoğun bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar. EFEXOR XR uygulamasından sonra venlafaksin ve O-DV'in doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 6.0 ± 1.5 ve 8.8 ± 2.2 saatte ulaşılır. EFEXOR XR kapsülden venlafaksin absorpsiyon hızı eliminasyon oranından yavaştır. EFEXOR XR'in absorpsiyon yarı ömrü yaklaşık 15 saattir. Normal tablet ile karşılaştırıldığı zaman EFEXOR XR kapsülün absorpsiyon hızı daha yavaştır ama absorpsiyonun oranı (eğri altındaki alan, AUC) aynıdır. Besinlerle birlikte alınmasının venlafaksin absorpsiyonu 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:

Venlafaksinın 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 karakteristik 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

Karsinogenisite

Venlafaksin, farelere mg/m² 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 dozunun alan hastalardaki plazma konsantrasyonlarının 1 katı (erkek sıçanlar) ve 6 katı (dişi sıçanlar) idi. Sıçanlarda O-desmetilvenlafaksin plazma düzeyleri tavsiye edilen maksimum dozu alan hastalardakinden düşüktü.

Fare ve sıçanlarda venlafaksin tedavisi ile tümörler artmamıştır.

Mutajenisite

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 reproduksiyon ve fertilitate çalışmaları, mg/m² 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.

Venlafaksin en büyük metabolitine (O-DV) maruz kalan erkek ve dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada fertilitate 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.

Teratojenisite

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Hidroksipropilmetil selüloz 2208, 3 cps

Hidroksipropilmetil selüloz 2910, 6 cps

Etil selüloz 50 cps

Talk

Kırmızı demir oksit (E 172)

Sarı demir oksit (E 172)
Titanyum dioksit (E 171)
Jelatin
Mürekkep

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy-İSTANBUL
Telefon no: (212) 310 70 00 - Faks no: (212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

13.04.1999 – 105/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.04.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 13.04.2004

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ