

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efexor\* XR 75 mg prolonged-release capsules, hard gelatin.  
Efexor\* XR 150 mg prolonged-release capsules, hard gelatin.

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Efexor\* XR 75 mg:

Each prolonged-release capsule contains 84.85 mg of venlafaxine hydrochloride, equivalent to 75 mg of venlafaxine free base.

Efexor\* XR 150 mg

Each prolonged-release capsule contains 169.7 mg of venlafaxine hydrochloride, equivalent to 150 mg of venlafaxine free base.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release capsule, hard gelatin.

Efexor\* XR 75 mg: hard gelatin capsule, Opaque peach cap and body branded with a flying 'W' on cap and '75' on body in red ink containing white to off-white spheroids.

Efexor\* XR 150 mg: Elongated hard gelatin capsule, opaque dark orange cap and body branded with a flying 'W' on cap and '150' on body in white ink containing white to off-white spheroids.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of major depressive episodes.

For prevention of recurrence of major depressive episodes.

Treatment of generalised anxiety disorder.

Treatment of social anxiety disorder.

Treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

#### Major depressive episodes

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 375

mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more. If clinically warranted due to symptom severity, dose increases can be made at more frequent intervals, but not less than 4 days.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see section 4.4). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly on a case-by-case basis. Longer-term treatment may also be appropriate for prevention of recurrence of major depressive episodes (MDE). In most of the cases, the recommended dose in prevention of recurrence of MDE is the same as the one used during the current episode.

Antidepressive medicinal products should continue for at least six months following remission.

#### Generalised anxiety disorder

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see section 4.4). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Social anxiety disorder

The recommended dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. There is no evidence that higher doses confer any additional benefit.

However, in individual patients not responding to the initial 75 mg/day, increases up to a maximum dose of 225 mg/day may be considered. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see section 4.4). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

#### Panic disorder

It is recommended that a dose of 37.5 mg/day of prolonged-release venlafaxine be used for 7 days. Dosage should then be increased to 75 mg/day. Patients not responding to the 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

Because of the risk of dose-related adverse effects, dose increments should be made only after a clinical evaluation (see section 4.4). The lowest effective dose should be maintained.

Patients should be treated for a sufficient period of time, usually several months or longer. Treatment should be reassessed regularly, on a case-by-case basis.

### Elderly patients

No specific dose adjustments of venlafaxine are considered necessary based on patient age alone. However, caution should be exercised in treating the elderly (e.g., due to the possibility of renal impairment, the potential for changes in neurotransmitter sensitivity and affinity occurring with aging). The lowest effective dose should always be used, and patients should be carefully monitored when an increase in the dose is required.

### Paediatric population

Venlafaxine is not recommended for use in children and adolescents.

Controlled clinical studies in children and adolescents with major depressive disorder failed to demonstrate efficacy and do not support the use of venlafaxine in these patients (see sections 4.4 and 4.8).

The efficacy and safety of venlafaxine for other indications in children and adolescents under the age of 18 have not been established.

### Patients with hepatic impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment, in general a 50% dose reduction should be considered. However, due to inter-individual variability in clearance, individualisation of dosage may be desirable.

There are limited data in patients with severe hepatic impairment. Caution is advised, and a dose reduction by more than 50% should be considered. The potential benefit should be weighed against the risk in the treatment of patients with severe hepatic impairment.

### Patients with renal impairment

Although no change in dosage is necessary for patients with glomerular filtration rate (GFR) between 30-70 ml/minute, caution is advised. For patients that require haemodialysis and in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min), the dose should be reduced by 50%. Because of inter-individual variability in clearance in these patients, individualisation of dosage may be desirable.

### Withdrawal symptoms seen on discontinuation of venlafaxine

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with venlafaxine, the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see sections 4.4 and 4.8). However, the time period required for tapering and the amount of dose reduction may depend on the dose, duration of therapy and the individual patient. In some patients, discontinuation may need to occur very gradually over periods of months or longer. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

### Method of administration

For oral use.

It is recommended that venlafaxine prolonged-release capsules be taken with food, at approximately the same time each day. Capsules must be swallowed whole with fluid and not divided, crushed, chewed, or dissolved.

Patients treated with venlafaxine immediate-release tablets may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules at the nearest equivalent daily dosage. For example, venlafaxine immediate-release tablets 37.5 mg twice daily may be switched to venlafaxine prolonged-release capsules 75 mg once daily. Individual dosage adjustments may be necessary.

Venlafaxine prolonged-release capsules contain spheroids, which release the active substance slowly into the digestive tract. The insoluble portion of these spheroids is eliminated and may be seen in faeces.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant treatment with irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is contraindicated due to the risk of serotonin syndrome with symptoms such as agitation, tremor and hyperthermia. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible MAOI.

Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible MAOI (see sections 4.4 and 4.5).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Overdose

Patients should be advised not to use alcohol, considering its CNS-effects and potential of clinical worsening of psychiatric conditions, and the potential for adverse interactions with venlafaxine including CNS-depressant effects (section 4.5). Overdose with venlafaxine has been reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products, including cases with fatal outcome (section 4.9).

Prescriptions for venlafaxine should be written for the smallest quantity consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose (see 4.9)

#### Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which venlafaxine is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.

Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, are known to be at greater risk of suicidal thoughts or

suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients, and in particular those at high risk, should accompany drug therapy, especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour, and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

### Paediatric population

Efexor\* XR should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, amphetamines, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], opioids [e.g., buprenorphine, fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine]), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin (such as MAOIs e.g. methylene blue), with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see sections 4.3 and 4.5).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). Serotonin syndrome in its most severe form, can resemble NMS, which includes hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability with possible rapid fluctuation of vital signs and mental status changes.

If concomitant treatment with venlafaxine and other agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended.

### Narrow-angle glaucoma

Mydriasis may occur in association with venlafaxine. It is recommended that patients with raised intraocular pressure or patients at risk for acute narrow-angle glaucoma (angle-closure glaucoma) be closely monitored.

### Blood pressure

Dose-related increases in blood pressure have been commonly reported with venlafaxine. In some cases, severely elevated blood pressure requiring immediate treatment has been reported in post-marketing experience. All patients should be carefully screened for high blood pressure and pre-existing hypertension should be controlled before initiation of treatment. Blood pressure should be reviewed periodically, after initiation of treatment and after dose increases. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in blood pressure, e.g., those with impaired cardiac function.

### Heart rate

Increases in heart rate can occur, particularly with higher doses. Caution should be exercised in patients whose underlying conditions might be compromised by increases in heart rate.

### Cardiac disease and risk of arrhythmia

Venlafaxine has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Therefore, it should be used with caution in these patients.

In postmarketing experience, cases of QTc prolongation, Torsade de Pointes (TdP), ventricular tachycardia, and fatal cardiac arrhythmias have been reported with the use of venlafaxine, especially in overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP. The balance of risks and benefits should be considered before prescribing venlafaxine to patients at high risk of serious cardiac arrhythmia or QTc prolongation (see section 5.1).

### Convulsions

Convulsions may occur with venlafaxine therapy. As with all antidepressants, venlafaxine should be introduced with caution in patients with a history of convulsions, and concerned patients should be closely monitored. Treatment should be discontinued in any patient who develops seizures.

### Hyponatraemia

Cases of hyponatraemia and/or the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) secretion may occur with venlafaxine. This has most frequently been reported in volume-depleted or dehydrated patients. Elderly patients, patients taking diuretics, and patients who are otherwise volume-depleted may be at greater risk for this event.

### Abnormal bleeding

Medicinal products that inhibit serotonin uptake may lead to reduced platelet function. Bleeding events related to SSRI and SNRI use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to gastrointestinal and life-threatening haemorrhages. SSRIs/ SNRIs, including venlafaxine, may increase the risk of postpartum haemorrhage (see sections 4.6 and 4.8). The risk of haemorrhage may be increased in patients taking venlafaxine. As with other serotonin-reuptake inhibitors, venlafaxine should be used cautiously in patients predisposed to bleeding, including patients on anticoagulants and platelet inhibitors.

### Serum cholesterol

Clinically relevant increases in serum cholesterol were recorded in 5.3% of venlafaxine-treated patients and 0.0% of placebo-treated patients treated for at least 3 months in placebo-controlled clinical trials. Measurement of serum cholesterol levels should be considered during long-term treatment.

### Co-administration with weight loss agents

The safety and efficacy of venlafaxine therapy in combination with weight loss agents, including phentermine, have not been established. Co-administration of venlafaxine and weight loss agents is not recommended. Venlafaxine is not indicated for weight loss alone or in combination with other products.

### Mania/hypomania

Mania/hypomania may occur in a small proportion of patients with mood disorders who have received antidepressants, including venlafaxine. As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history or family history of bipolar disorder.

### Aggression

Aggression may occur in some patients who have received antidepressants, including venlafaxine. This has been reported under initiation, dose changes and discontinuation of treatment.

As with other antidepressants, venlafaxine should be used cautiously in patients with a history of aggression.

### Discontinuation of treatment

Discontinuation effects are well known to occur with antidepressants, and sometimes these effects can be protracted and severe. Suicide/suicidal thoughts and aggression have been observed in patients during changes in venlafaxine dosing regimen, including during discontinuation. Therefore, patients should be closely monitored when the dose is reduced or during discontinuation (see above in section 4.4 - Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening, and Aggression). Withdrawal symptoms, when treatment is discontinued, are common, particularly if discontinuation is abrupt (see section 4.8). In clinical trials, adverse events seen on treatment discontinuation (tapering and post-tapering) occurred in approximately 31% of patients treated with venlafaxine and 17% of patients taking placebo.

The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors, including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, headache, visual impairment and hypertension are the most commonly reported reactions. Generally, these symptoms are mild to moderate; however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally, these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that venlafaxine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see section 4.2). In some patients, discontinuation could take months or longer.

### Sexual dysfunction

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may cause symptoms of sexual dysfunction (see section 4.8). There have been reports of long-lasting sexual dysfunction where the symptoms have continued despite discontinuation of SNRIs.

### Akathisia/psychomotor restlessness

The use of venlafaxine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

### Dry mouth

Dry mouth is reported in 10% of patients treated with venlafaxine. This may increase the risk of caries, and patients should be advised upon the importance of dental hygiene.

### Diabetes

In patients with diabetes, treatment with an SSRI or venlafaxine may alter glycaemic control. Insulin and/or oral antidiabetic dosage may need to be adjusted.

### Drug-Laboratory Test Interactions

False-positive urine immunoassay screening tests for phencyclidine (PCP) and amphetamine have been reported in patients taking venlafaxine. This is due to lack of specificity of the screening tests. False positive test results may be expected for several days following discontinuation of venlafaxine therapy. Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish venlafaxine from PCP and amphetamine.

### Sodium content

Efexor\* XR 150 mg capsules contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)

#### *Irreversible non-selective MAOIs*

Venlafaxine must not be used in combination with irreversible non-selective MAOIs. Venlafaxine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible non-selective MAOI. Venlafaxine must be discontinued for at least 7 days before starting treatment with an irreversible non-selective MAOI (see sections 4.3 and 4.4).

#### *Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)*

Due to the risk of serotonin syndrome, the combination of venlafaxine with a reversible and selective MAOI, such as moclobemide, is not recommended. Following treatment with a reversible MAO-inhibitor, a shorter withdrawal period than 14 days may be used before initiation of venlafaxine treatment. It is recommended that venlafaxine should be discontinued for at least 7 days before starting treatment with a reversible MAOI (see section 4.4).

### *Reversible, non-selective MAOI (linezolid)*

The antibiotic linezolid is a weak reversible and non-selective MAOI and should not be given to patients treated with venlafaxine (see section 4.4).

Severe adverse reactions have been reported in patients who have recently been discontinued from an MAOI and started on venlafaxine, or have recently had venlafaxine therapy discontinued prior to initiation of an MAOI. These reactions have included tremor, myoclonus, diaphoresis, nausea, vomiting, flushing, dizziness, and hyperthermia with features resembling neuroleptic malignant syndrome, seizures, and death.

### Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with venlafaxine treatment, particularly with concomitant use of other agents that may affect the serotonergic neurotransmitter system (including triptans, SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, amphetamines, lithium, sibutramine, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*], opioids [e.g., buprenorphine, fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidine, methadone and pentazocine]), with medicinal agents that impair metabolism of serotonin (such as MAOIs e.g. methylene blue), with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) or with antipsychotics or other dopamine antagonists (see sections 4.3 and 4.4).

If concomitant treatment with venlafaxine and an SSRI, an SNRI or a serotonin receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases. The concomitant use of venlafaxine with serotonin precursors (such as tryptophan supplements) is not recommended (see section 4.4).

### CNS-active substances

The risk of using venlafaxine in combination with other CNS-active substances has not been systematically evaluated. Consequently, caution is advised when venlafaxine is taken in combination with other CNS-active substances.

### Ethanol

Patients should be advised not to use alcohol, considering its CNS-effects and potential of clinical worsening of psychiatric conditions, and the potential for adverse interactions with venlafaxine including CNS depressant effects.

### Drugs that Prolong the QT Interval

The risk of QTc prolongation and/or ventricular arrhythmias (e.g., TdP) is increased with concomitant use of other medicinal products which prolong the QTc interval. Co-administration of such medicinal products should be avoided (see section 4.4).

Relevant classes include:

- class Ia and III antiarrhythmics (e.g., quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
- some antipsychotics (e.g., thioridazine)
- some macrolides (e.g., erythromycin)
- some antihistamines

- some quinolone antibiotics (e.g., moxifloxacin)

The above list is not exhaustive and other individual medicinal products known to significantly increase QT interval should be avoided.

#### Effect of other medicinal products on venlafaxine

##### *Ketoconazole (CYP3A4 inhibitor)*

A pharmacokinetic study with ketoconazole in CYP2D6 extensive (EM) and poor metabolisers (PM) resulted in higher AUC of venlafaxine (70% and 21% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) and O-desmethylvenlafaxine (33% and 23% in CYP2D6 PM and EM subjects, respectively) following administration of ketoconazole. Concomitant use of CYP3A4 inhibitors (e.g., atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ketoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) and venlafaxine may increase levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. Therefore, caution is advised if a patient's therapy includes a CYP3A4 inhibitor and venlafaxine concomitantly.

#### Effect of venlafaxine on other medicinal products

##### *Lithium*

Serotonin syndrome may occur with the concomitant use of venlafaxine and lithium (see Serotonin syndrome).

##### *Diazepam*

Venlafaxine has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam and its active metabolite, desmethyldiazepam. Diazepam does not appear to affect the pharmacokinetics of either venlafaxine or O-desmethylvenlafaxine. It is unknown whether a pharmacokinetic and/or pharmacodynamic interaction with other benzodiazepines exists.

##### *Imipramine*

Venlafaxine did not affect the pharmacokinetics of imipramine and 2-OH-imipramine. There was a dose-dependent increase of 2-OH-desipramine AUC by 2.5 to 4.5-fold when venlafaxine 75 mg to 150 mg daily was administered. Imipramine did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and imipramine.

##### *Haloperidol*

A pharmacokinetic study with haloperidol has shown a 42% decrease in total oral clearance, a 70% increase in AUC, an 88% increase in  $C_{max}$ , but no change in half-life for haloperidol. This should be taken into account in patients treated with haloperidol and venlafaxine concomitantly. The clinical significance of this interaction is unknown.

##### *Risperidone*

Venlafaxine increased the risperidone AUC by 50%, but did not significantly alter the pharmacokinetic profile of the total active moiety (risperidone plus 9-hydroxyrisperidone). The clinical significance of this interaction is unknown.

##### *Metoprolol*

Concomitant administration of venlafaxine and metoprolol to healthy volunteers in a pharmacokinetic interaction study for both medicinal products resulted in an increase of plasma concentrations of

metoprolol by approximately 30-40% without altering the plasma concentrations of its active metabolite,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. The clinical relevance of this finding in hypertensive patients is unknown. Metoprolol did not alter the pharmacokinetic profile of venlafaxine or its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine. Caution should be exercised with co-administration of venlafaxine and metoprolol.

#### *Indinavir*

A pharmacokinetic study with indinavir has shown a 28% decrease in AUC and a 36% decrease in  $C_{max}$  for indinavir. Indinavir did not affect the pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. The clinical significance of this interaction is unknown.

#### *Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes*

In vivo studies indicate that venlafaxine is a relatively weak inhibitor of CYP2D6. Venlafaxine did not inhibit CYP3A4 (alprazolam and carbamazepine), CYP1A2 (caffeine), and CYP2C9 (tolbutamide) or CYP2C19 (diazepam) in vivo.

#### *Oral contraceptives*

In post-marketing experience unintended pregnancies have been reported in subjects taking oral contraceptives while on venlafaxine. There is no clear evidence these pregnancies were a result of drug interaction with venlafaxine. No interaction study with hormonal contraceptives has been performed.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of venlafaxine in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Venlafaxine must only be administered to pregnant women if the expected benefits outweigh any possible risk.

As with other serotonin reuptake inhibitors (SSRIs/SNRIs), discontinuation symptoms may occur in the newborns if venlafaxine is used until or shortly before birth. Some newborns exposed to venlafaxine late in the third trimester have developed complications requiring tube-feeding, respiratory support or prolonged hospitalisation. Such complications can arise immediately upon delivery.

Observational data indicate an increased risk (less than 2-fold) of postpartum haemorrhage following SSRIs/ SNRIs exposure within the month prior to birth (see sections 4.4 and 4.8).

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated an association of PPHN to SNRI treatment, this potential risk cannot be ruled out with venlafaxine taking into account the related mechanism of action (inhibition of the re-uptake of serotonin).

The following symptoms may be observed in neonates if the mother has used an SSRI/SNRI late in pregnancy: irritability, tremor, hypotonia, persistent crying, and difficulty in sucking or in sleeping. These symptoms may be due to either serotonergic effects or exposure symptoms. In the majority of cases, these complications are observed immediately or within 24 hours after partus.

### Breastfeeding

Venlafaxine and its active metabolite, O-desmethylvenlafaxine, are excreted in breast milk. There have been post-marketing reports of breast-fed infants who experienced crying, irritability, and abnormal sleep patterns. Symptoms consistent with venlafaxine drug discontinuation have also been reported after stopping breast-feeding. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore, a decision to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Efexor\* XR should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Efexor\* XR therapy to the woman.

### Fertility

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to Odesmethylvenlafaxine. The human relevance of this finding is unknown (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Any psychoactive medicinal product may impair judgment, thinking, and motor skills. Therefore, any patient receiving venlafaxine should be cautioned about their ability to drive or operate hazardous machinery.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

Adverse reactions reported as very common (>1/10) in clinical studies were nausea, dry mouth, headache and sweating (including night sweats).

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by system organ class, frequency category and decreasing order of medical seriousness within each frequency category.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Very Rare</b>	<b>Not Known</b>
Blood and lymphatic system disorders				Agranulocytosis*, Aplastic anaemia*, Pancytopenia*, Neutropenia*	Thrombocytopenia*	
Immune system disorders				Anaphylactic reaction*		
Endocrine disorders				Inappropriate antidiuretic hormone secretion*	Blood prolactin increased*	

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite		Hyponatraemia*		
Psychiatric disorders	Insomnia	Confusional state*, Depersonalization*, Abnormal dreams, Nervousness, Libido decreased, Agitation*, Anorgasmia	Mania, Hypomania, Hallucination, Derealization, Abnormal orgasm, Bruxism*, Apathy	Delirium*		Suicidal ideation and suicidal behaviours <sup>a</sup> , Aggression <sup>b</sup>
Nervous system disorders	Headache* <sup>c</sup> , Dizziness, Sedation	Akathisia*Tremor, Paraesthesia, Dysgeusia	Syncope, Myoclonus, Balance disorder*, Coordination abnormal*, Dyskinesia*	Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)*, Serotonin syndrome*, Convulsion, Dystonia*	Tardive dyskinesia*	
Eye disorders		Visual impairment, Accommodation disorder, including vision blurred, Mydriasis		Angle-closure glaucoma*		
Ear and labyrinth disorders		Tinnitus*				Vertigo
Cardiac disorders		Tachycardia, Palpitations*		Torsade de pointes*, Ventricular tachycardia*, Ventricular fibrillation, Electrocardiogram QT prolonged*		Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)*

<b>Body System</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Very Rare</b>	<b>Not Known</b>
Vascular disorders		Hypertension, Hot flush	Orthostatic hypotension, Hypotension*			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea*, Yawning		Interstitial lung disease*, Pulmonary eosinophilia*		
Gastrointestinal disorders	Nausea, Dry mouth, Constipation	Diarrhoea*, Vomiting	Gastrointestinal haemorrhage*	Pancreatitis*		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal*	Hepatitis*		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis* (including night sweats)*	Rash, Pruritus*	Urticaria*, Alopecia*, Ecchymosis, Angioedema*, Photosensitivity reaction	Stevens-Johnson syndrome*, Toxic epidermal necrolysis*, Erythema multiforme*		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Hypertonia		Rhabdomyolysis*		
Renal and urinary disorders		Urinary hesitation, Urinary retention, Pollakiuria*	Urinary incontinence*			
Reproductive system and breast disorders		Menorrhagia*, Metrorrhagia*, Erectile dysfunction <sup>b</sup> , Ejaculation disorder <sup>b</sup>				Postpartum haemorrhage <sup>*d</sup>
General disorders and administration site conditions		Fatigue, Asthenia, Chills*			Mucosal haemorrhage*	

Body System	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Investigations		Weight decreased, Weight increased, Blood cholesterol increased			Bleeding time prolonged*	

\*ADR identified post-marketing a Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during venlafaxine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4). b See section 4.4 c In pooled clinical trials, the incidence of headache with venlafaxine and placebo were similar. d This event has been reported for the therapeutic class of SSRIs/ SNRIs (see sections 4.4 and 4.6).

### Discontinuation of treatment

Discontinuation of venlafaxine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, vertigo, headache, flu syndrome, visual impairment and hypertension are the most commonly reported reactions. Generally, these events are mild to moderate and are self-limiting; however, in some patients, they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when venlafaxine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out. However, in some patients severe aggression, and suicidal ideation occurred when the dose was reduced or during discontinuation (see sections 4.2 and 4.4).

### Paediatric population

In general, the adverse reaction profile of venlafaxine (in placebo-controlled clinical trials) in children and adolescents (ages 6 to 17) was similar to that seen for adults. As with adults, decreased appetite, weight loss, increased blood pressure, and increased serum cholesterol were observed (see section 4.4).

In paediatric clinical trials the adverse reaction suicidal ideation was observed. There were also increased reports of hostility and, especially in major depressive disorder, self-harm.

Particularly, the following adverse reactions were observed in paediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after marketing authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions according to their local country requirements.

### **To report any side effect(s):**

Pharmacovigilance Center, Viatrix Egypt Company: <a href="mailto:pv.egypt@viatrix.com">pv.egypt@viatrix.com</a> Egyptian Pharmacovigilance Center (EPVC), EDA: <a href="mailto:pv.followup@edaegypt.gov.eg">pv.followup@edaegypt.gov.eg</a>
--

## 4.9 Overdose

In postmarketing experience, overdose with venlafaxine was reported predominantly in combination with alcohol and/or other medicinal products, including cases with fatal outcome. The most commonly reported events in overdose include tachycardia, changes in level of consciousness (ranging from somnolence to coma), mydriasis, convulsion, and vomiting. Other reported events include electrocardiographic changes (e.g., prolongation of QT interval, bundle branch block, QRS prolongation [see section 5.1]), ventricular tachycardia, bradycardia, hypotension, hypoglycaemia, vertigo, and deaths. Severe poisoning symptoms may occur in adults after intake of approximately 3 grams of venlafaxine.

Published retrospective studies report that venlafaxine overdosage may be associated with an increased risk of fatal outcomes compared to that observed with SSRI antidepressant products, but lower than that for tricyclic antidepressants. Epidemiological studies have shown that venlafaxine-treated patients have a higher burden of suicide risk factors than SSRI patients. The extent to which the finding of an increased risk of fatal outcomes can be attributed to the toxicity of venlafaxine in overdosage, as opposed to some characteristics of venlafaxine-treated patients, is not clear.

### Recommended treatment

Severe poisoning may require complex emergency treatment and monitoring. Therefore, in event of suspected overdose involving venlafaxine, prompt contact with National Poisons Information Centre of Ireland is recommended.

General supportive and symptomatic measures are recommended; cardiac rhythm and vital signs must be monitored. When there is a risk of aspiration, induction of emesis is not recommended. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients. Administration of activated charcoal may also limit absorption of the active substance. Forced diuresis, dialysis, hemoperfusion and exchange transfusion are unlikely to be of benefit. No specific antidotes for venlafaxine are known.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antidepressants - ATC code: NO6A X16.

#### Mechanism of action

The mechanism of venlafaxine's antidepressant action in humans is believed to be associated with its potentiation of neurotransmitter activity in the central nervous system. Preclinical studies have shown that venlafaxine and its major metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV), are inhibitors of serotonin and norepinephrine reuptake. Venlafaxine also weakly inhibits dopamine uptake. Venlafaxine and its active metabolite reduce  $\beta$ -adrenergic responsiveness after both acute (single dose) and chronic administration. Venlafaxine and ODV are very similar with respect to their overall action on neurotransmitter reuptake and receptor binding.

Venlafaxine has virtually no affinity for rat brain muscarinic, cholinergic, H<sub>1</sub>-histaminergic or  $\alpha_1$ -adrenergic receptors *in vitro*. Pharmacological activity at these receptors may be related to various side effects seen with other antidepressant medicinal products, such as anticholinergic, sedative and cardiovascular side effects.

Venlafaxine does not possess monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity.

*In vitro* studies revealed that venlafaxine has virtually no affinity for opiate or benzodiazepine sensitive receptors.

### Clinical efficacy and safety

#### Major depressive episodes

The efficacy of venlafaxine immediate-release as a treatment for major depressive episodes was demonstrated in five randomised, double-blind, placebo-controlled, short-term trials ranging from 4 to 6 weeks duration, for doses up to 375 mg/day. The efficacy of venlafaxine prolonged-release as a treatment for major depressive episodes was established in two placebo-controlled, short-term studies for 8 and 12 weeks duration, which included a dose range of 75 to 225 mg/day.

In one longer-term study, adult outpatients who had responded during an 8-week open trial on venlafaxine prolonged-release (75, 150, or 225 mg) were randomised to continuation of their same venlafaxine prolonged-release dose or to placebo, for up to 26 weeks of observation for relapse.

In a second longer-term study, the efficacy of venlafaxine in prevention of recurrent depressive episodes for a 12-month period was established in a placebo-controlled double-blind clinical trial in adult outpatients with recurrent major depressive episodes who had responded to venlafaxine treatment (100 to 200 mg/day, on a twice daily schedule) on the last episode of depression.

#### Generalised anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for generalised anxiety disorder (GAD) was established in two 8-week, placebo-controlled, fixed-dose studies (75 to 225 mg/day), one 6-month, placebo-controlled, fixed-dose study (75 to 225 mg/day), and one 6-month, placebo-controlled, flexible-dose study (37.5, 75, and 150 mg/day) in adult outpatients.

While there was also evidence for superiority over placebo for the 37.5 mg/day dose, this dose was not as consistently effective as the higher doses.

#### Social anxiety disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for social anxiety disorder was established in four double-blind, parallel-group, 12-week, multi-center, placebo-controlled, flexible-dose studies and one double-blind, parallel-group, 6-month, placebo-controlled, fixed/flexible-dose study in adult outpatients. Patients received doses in a range of 75 to 225 mg/day. There was no evidence for any greater effectiveness of the 150 to 225 mg/day group compared to the 75 mg/day group in the 6-month study.

#### Panic disorder

The efficacy of venlafaxine prolonged-release capsules as a treatment for panic disorder was established in two double-blind, 12-week, multi-center, placebo-controlled studies in adult outpatients with panic disorder, with or without agoraphobia. The initial dose in panic disorder studies was 37.5 mg/day for 7 days. Patients then received fixed doses of 75 or 150 mg/day in one study and 75 or 225 mg/day in the other study.

Efficacy was also established in one long-term double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the long-term safety, efficacy, and prevention of relapse in adult outpatients who responded to open-label

treatment. Patients continued to receive the same dose of venlafaxine prolonged-release that they had taken at the end of the open-label phase (75, 150, or 225 mg).

### Cardiac electrophysiology

In a dedicated thorough QTc study in healthy subjects, venlafaxine did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent at a supra-therapeutic dose of 450 mg/day (given as 225 mg twice daily). However, post-marketing cases of QTc prolongation/TdP and ventricular arrhythmia have been reported, especially in overdose or in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP (see sections 4.4, 4.8 and 4.9).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Venlafaxine is extensively metabolised, primarily to the active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (ODV). Mean  $\pm$  SD plasma half-lives of venlafaxine and ODV are  $5\pm 2$  hours and  $11\pm 2$  hours, respectively. Steady-state concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 3 days of oral multiple-dose therapy. Venlafaxine and ODV exhibit linear kinetics over the dose range of 75 mg to 450 mg/day.

### Absorption

At least 92% of venlafaxine is absorbed following single oral doses of immediate-release venlafaxine. Absolute bioavailability is 40% to 45% due to presystemic metabolism. After immediate-release venlafaxine administration, the peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV occur in 2 and 3 hours, respectively. Following the administration of venlafaxine prolonged-release capsules, peak plasma concentrations of venlafaxine and ODV are attained within 5.5 hours and 9 hours, respectively. When equal daily doses of venlafaxine are administered as either an immediate-release tablet or prolonged-release capsule, the prolonged-release capsule provides a slower rate of absorption, but the same extent of absorption compared with the immediate-release tablet. Food does not affect the bioavailability of venlafaxine and ODV.

### Distribution

Venlafaxine and ODV are minimally bound at therapeutic concentrations to human plasma proteins (27% and 30%, respectively). The volume of distribution for venlafaxine at steady-state is  $4.4\pm 1.6$  L/kg following intravenous administration.

### Biotransformation

Venlafaxine undergoes extensive hepatic metabolism. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is biotransformed to its major active metabolite, ODV, by CYP2D6. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is metabolised to a minor, less active metabolite, N-desmethylvenlafaxine, by CYP3A4. *In vitro* and *in vivo* studies indicate that venlafaxine is a weak inhibitor of CYP2D6. Venlafaxine did not inhibit CYP1A2, CYP2C9, or CYP3A4.

### Elimination

Venlafaxine and its metabolites are excreted primarily through the kidneys. Approximately 87% of a venlafaxine dose is recovered in the urine within 48 hours as either unchanged venlafaxine (5%), unconjugated ODV (29%), conjugated ODV (26%), or other minor inactive metabolites (27%). Mean  $\pm$

SD plasma steady-state clearances of venlafaxine and ODV are  $1.3 \pm 0.6$  L/h/kg and  $0.4 \pm 0.2$  L/h/kg, respectively.

### Special populations

#### *Age and gender*

Subject age and gender do not significantly affect the pharmacokinetics of venlafaxine and ODV.

#### *CYP2D6 extensive/poor metabolisers*

Plasma concentrations of venlafaxine are higher in CYP2D6 poor metabolisers than extensive metabolisers. Because the total exposure (AUC) of venlafaxine and ODV is similar in poor and extensive metabolisers, there is no need for different venlafaxine dosing regimens for these two groups.

#### *Hepatic impairment*

In Child-Pugh A (mildly hepatically impaired) and Child-Pugh B (moderately hepatically impaired) subjects, venlafaxine and ODV half-lives were prolonged compared to normal subjects. The oral clearance of both venlafaxine and ODV was reduced. A large degree of intersubject variability was noted. There are limited data in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

#### *Renal impairment*

In dialysis patients, venlafaxine elimination half-life was prolonged by about 180% and clearance reduced by about 57% compared to normal subjects, while ODV elimination half-life was prolonged by about 142% and clearance reduced by about 56%. Dosage adjustment is necessary in patients with severe renal impairment and in patients that require haemodialysis (see section 4.2).

### **5.3 Preclinical safety data**

Studies with venlafaxine in rats and mice revealed no evidence of carcinogenesis. Venlafaxine was not mutagenic in a wide range of *in vitro* and *in vivo* tests.

Animal studies regarding reproductive toxicity have found in rats a decrease in pup weight, an increase in stillborn pups, and an increase in pup deaths during the first 5 days of lactation. The cause of these deaths is unknown. These effects occurred at 30 mg/kg/day, 4 times the human daily dose of 375 mg of venlafaxine (on an mg/kg basis). The no-effect dose for these findings was 1.3 times the human dose. The potential risk for humans is unknown.

Reduced fertility was observed in a study in which both male and female rats were exposed to ODV. This exposure was approximately 1 to 2 times that of a human venlafaxine dose of 375 mg/day. The human relevance of this finding is unknown.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### **Efexor\* XR 75 mg:**

*Capsule contents:*

Microcrystalline cellulose  
Ethylcellulose  
Hypromellose  
Talc

*Capsule shell:*

Gelatin  
Red and yellow iron oxides (E172)  
Titanium dioxide (E171)

*Capsule printing ink:* Shellac

iron oxide (E172)  
Ammonium hydroxide  
Simethicone  
Propylene glycol  
Isopropyl alcohol n-Butylalcohol

**Efexor\* XR 150 mg:**

*Capsule contents:*

Microcrystalline cellulose  
Ethylcellulose  
Hypromellose  
Talc

*Capsule shell* Gelatin

red and yellow iron oxides (E172)  
Titanium dioxide (E171)

*Capsule printing ink:*

Shellac  
Propylene glycol  
Sodium hydroxide  
Povidone  
Titanium dioxide (E171)  
Dehydrated alcohol  
Isopropyl alcohol  
Butyl alcohol

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable

**6.3 Shelf life**

Do not use Efexor\* XR after the expiry date which is stated on the blister after EXP:  
The expiry date refers to the last day of that month.

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

**6.5 Nature and contents of container**

Carton box containing one Clear or opaque PVC/Aluminium blister of 14 hard gelatin capsules with insert leaflet

**6.6 Special precautions for disposal**

Keep out of sight and reach of children.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

**7. FURTHER INFORMATION**

**MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

**MANUFACTURED BY:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge Co. Kildare, Republic of Ireland.

**PACKED & RELEASED BY:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge Co. Kildare, Republic of Ireland.

OR

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg, Germany.

**8. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

**May 2024**

**THIS IS A MEDICAMENT**

Medicament is a product which affects your health and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.

Follow strictly the doctor’s prescription, the method of use and the instructions of the Pharmacist who sold the medicament.

The doctor and the Pharmacist are experts in medicines, their benefits and risks.

Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed.

Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

**Keep all medicaments out of reach and sight of children**

**Council of Arab Health Ministers  
Union of Arabic Pharmacists**

نشرة العبوة: معلومات للمستخدم  
 إفيكسور\* إكس آر 75 مجم، كبسولات جيلاتينية صلبة ممتدة المفعول  
 إفيكسور\* إكس آر 150 مجم، كبسولات جيلاتينية صلبة ممتدة المفعول  
 فنلأفاكسين

اقرأ كامل محتويات هذه النشرة بعناية قبل بدء تناول هذا الدواء لأنها تحتوي على معلومات مهمة لك.

- احتفظ بهذه النشرة. فقد تحتاج إلى قراءتها مجدداً.
- إذا كان لديك المزيد من الأسئلة، فاسأل الطبيب أو الصيدلي.
- لقد وُصف هذا الدواء من أجلك أنت فقط. فلا تعطه لآخرين. فقد يسبب لهم ضرراً، حتى وإن كانت علامات مرضهم مطابقة لعلامات مرضك.
- إذا ظهرت عليك أي آثار جانبية، فتحدث إلى طبيبك أو الصيدلي. يشتمل هذا على أي آثار جانبية محتملة وغير مدرجة في هذه النشرة. انظر القسم 4.

محتويات هذه النشرة:

1. ما هو إفيكسور\* إكس آر وفيم يستخدم
2. ما يتعين عليك معرفته قبل استخدام إفيكسور\* إكس آر
3. كيفية تناول إفيكسور\* إكس آر
4. الآثار الجانبية المحتملة
5. كيفية تخزين إفيكسور\* إكس آر
6. محتويات العبوة ومعلومات إضافية

1. ما هو إفيكسور\* إكس آر وفيم يستخدم

يحتوي إفيكسور\* إكس آر على المادة الفعالة فنلأفاكسين.

إفيكسور\* إكس آر هو مضاد للاكتئاب ينتمي لمجموعة الأدوية التي تسمى مثبطات استرجاع السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs). تستخدم هذه الأدوية لعلاج الاكتئاب وغيره من الحالات المرضية، مثل اضطرابات القلق. كيفية عمل مضادات الاكتئاب ليست مفهومة بشكل كامل، ولكنها قد تساعد من خلال زيادة مستويات السيروتونين والنورإبينفرين في المخ.

إفيكسور\* إكس آر هو علاج مُخصص للبالغين الذين يعانون من الاكتئاب. وهو مُخصص أيضاً لعلاج البالغين الذين يعانون من اضطرابات القلق التالية: اضطراب القلق العام، واضطراب القلق الاجتماعي (الخوف من المواقف الاجتماعية أو تجنبها)، واضطراب الهلع (نوبات الذعر). يغد الخضوع لعلاج مناسب للاكتئاب أو اضطرابات القلق مهما لمساعدتك على التحسن. إذا لم تتلق علاجاً للحالة التي تعاني منها، فقد لا تزول بل وقد تزداد خطورة ويصبح من الأصعب علاجها .

2. ما يتعين عليك معرفته قبل تناول إفيكسور\* إكس آر

لا تتناول إفيكسور\* إكس آر

- إذا كنت تعاني من الحساسية تجاه فنلأفاكسين أو أي مكون آخر من مكونات هذا الدواء (المدرجة في القسم 6).
- إذا كنت تتناول أيضاً، أو تناولت بالفعل خلال الـ 14 يوماً الماضية، أي أدوية تعرف بأنها من مثبطات أكسيداز أحادي الأمين غير القابلة للعكس (MAOI) والتي تستخدم لعلاج الاكتئاب أو داء باركنسون. إن تناول مثبطات أكسيداز أحادي الأمين غير القابلة للعكس بالتزامن مع إفيكسور\* إكس آر قد يسبب آثاراً جانبية خطيرة أو حتى مهددة للحياة. أيضاً يجب عليك الانتظار لمدة 7 أيام على الأقل بعد إيقاف تناول إفيكسور\* إكس آر قبل أن تتناول أيأ من مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (انظر كذلك القسم بعنوان "الأدوية الأخرى وإفيكسور\* إكس آر" والمعلومات الواردة في هذه القسم حول "متلازمة السيروتونين").

تحذيرات واحتياطات

تحدث إلى طبيبك أو الصيدلي قبل تناول إفيكسور\* إكس آر:

- إذا كنت تتناول أدوية أخرى قد يسبب تناولها بالتزامن مع إفيكسور\* إكس آر زيادة خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين (انظر قسم "الأدوية الأخرى وإفيكسور\* إكس آر").
- إذا كنت تعاني من اضطرابات في العين، مثل بعض أنواع الزرق (الجلوكوما) (زيادة الضغط داخل العين).
- إذا كان لديك تاريخ لارتفاع ضغط الدم.
- إذا كان لديك تاريخ من المشاكل المتعلقة بالقلب.
- إذا تم إخبارك بأنك تعاني من اضطراب نظم القلب.
- إذا كان لديك تاريخ من الإصابة بالنوبات التشنجية.
- إذا كان لديك تاريخ لانخفاض مستويات الصوديوم في الدم (نقص صوديوم الدم).
- إذا كان لديك تاريخ من الاضطرابات النزفية (القابلية للإصابة بكدمات أو القابلية للنزف بسهولة) أو إذا كنت تتناول أدوية أخرى يمكن أن تزيد من خطر النزيف مثل الوارفارين (المستخدم للوقاية من جلطات الدم)، أو إذا كنت حامل (انظري قسم الحمل والرضاعة).
- إذا كان لديك، أو لدى أحد أفراد عائلتك، تاريخ للإصابة بالهوس أو الاضطراب ثنائي القطب (الشعور بالانفعال أو الابتهاج الشديد).
- إذا كان لديك تاريخ من السلوك العدائي.

قد يسبب إفيكسور\* إكس آر شعوراً بعدم الراحة أو عدم القدرة على المكوث جالساً أو واقفاً أثناء أسابيع العلاج القليلة الأولى. ينبغي عليك إبلاغ الطبيب إذا ما تعرضت لذلك.

لا تتناول الكحوليات أثناء العلاج بإفيكسور إكس آر حيث إنه قد يؤدي إلى التعب الشديد وفقدان الوعي. قد يؤدي الاستعمال المصاحب لتناول الكحوليات و/أو أدوية محددة إلى أن تزداد أعراض الاكتئاب والحالات المرضية الأخرى لديك سوءاً، مثل اضطرابات القلق.

#### الأفكار الانتحارية وتدهور حالة الاكتئاب أو اضطراب القلق

إذا كنت تعاني من الاكتئاب و/أو كانت لديك اضطرابات قلق فقد تراودك في بعض الأحيان أفكار لإيذاء نفسك أو الانتحار. وقد تزيد هذه الأفكار عندما تبدأ في تناول مضادات الاكتئاب لأول مرة، حيث تستغرق كل هذه الأدوية وقتاً كي يظهر مفعولها، عادةً حوالي أسبوعين ولكن أحياناً تستغرق أكثر من ذلك. قد تظهر هذه الأفكار أيضاً عند تقليل جرعتك أو أثناء إيقاف العلاج بإفيكسور\* إكس آر.

قد تزداد احتمالات أن تراودك مثل هذه الأفكار في الحالات التالية:

- إذا سبق أن رادوتك أفكار لقتل أو إيذاء نفسك.
- إذا كنت من الشباب البالغين. أظهرت البيانات المستقاة من التجارب السريرية زيادة خطر السلوكيات الانتحارية بين الشباب البالغين أقل من 25 عاماً من العمر (الذين يعانون من حالات نفسية ويعالجون بأحد مضادات الاكتئاب).

إذا رادوتك أفكار لإيذاء نفسك أو الانتحار في أي وقت، قم بالاتصال بطبيبك أو توجه إلى المستشفى على الفور.

قد تجد أنه من المفيد إبلاغ قريب لك أو صديق مقرب أنك تعاني من الاكتئاب أو من اضطراب القلق، واطلب منهم قراءة هذه النشرة. يمكنك أن تطلب منهم إبلاغك إذا كانوا يرون أن اكتئابك أو اضطراب القلق الذي تعاني منه يسوء أو إذا كانوا قلقين من وجود تغيير في سلوكك.

#### جفاف الفم

أبلغ بحدوث جفاف الفم لدى 10% من المرضى الذين يعالجون بفنلافاكسين. قد يسبب ذلك زيادة خطر الإصابة بتسوس الأسنان. لذلك، عليك اعطاء المزيد من الاهتمام بصحة أسنانك.

#### السُّكَّرِي

قد تطرأ تغيرات على مستويات الجلوكوز في دمك بسبب إفيكسور\* إكس آر. لذا، فقد يلزم تعديل جرعات أدوية علاج السكري التي تتلقاها .

#### المشكلات الجنسية

قد تسبب الأدوية مثل إفيكسور\* إكس آر (التي تسمى مثبطات استرجاع السيروتونين والنورإبينفرين) أعراض الخلل الوظيفي الجنسي (انظر القسم 4). في بعض الحالات، استمرت هذه الأعراض بعد إيقاف العلاج.

## الأطفال والمراهقون

عادةً ينبغي عدم استخدام إفيكسور\* إكس آر مع الأطفال والمراهقين تحت الـ18 عاماً من العمر. كذلك ينبغي عليك معرفة أن المرضى الأقل من 18 عاماً أكثر عرضة لخطر حدوث آثار جانبية مثل محاولة الانتحار والأفكار الانتحارية والسلوكيات العدوانية (غالباً العدوانية والسلوك المعارض والغضب) عند استخدامهم لهذه الفئة من الأدوية. بالرغم من ذلك، فقد يصف طبيبك هذا الدواء لمرضى أصغر من 18 عاماً من العمر إذا ما رأى أن ذلك يصب في مصلحتهم. إذا وصف طبيبك هذا الدواء لمرضى أصغر من 18 عاماً من العمر وأردت مناقشة هذا الأمر معه، فيرجى التواصل مع طبيبك. ينبغي أن تخبر طبيبك في حال ظهور أو تفاقم أحد الأعراض المذكورة أعلاه عند تناول مريض أقل من 18 عاماً لإفيكسور\* إكس آر. كما أنه لم يتم بعد إثبات الآثار طويلة المدى لهذا الدواء مع هذه الفئة العمرية فيما يخص النمو والنضوج والتطور الإدراكي والسلوكي.

## الأدوية الأخرى وإفيكسور\* إكس آر

أخبر طبيبك أو الصيدلي إذا كنت تتناول أو تناولت مؤخراً أو قد تتناول أي أدوية أخرى.

سيقرر طبيبك إن كان بإمكانك تناول إفيكسور\* إكس آر بالتزامن مع الأدوية الأخرى.

لا تبدأ أو تتوقف عن تناول أي دواء، بما في ذلك الأدوية المتاحة دون وصفة طبية، وكذلك العلاجات الطبيعية والعشبية، قبل التحقق من ذلك مع طبيبك أو الصيدلي.

• يجب عدم تناول مثبطات أكسيداز أحادي الأمين المستخدمة في علاج الاكتئاب أو داء باركنسون بالتزامن مع إفيكسور\* إكس آر. أخبر طبيبك إذا كنت قد تناولت هذه الأدوية خلال الـ14 يوماً الماضية. (مثبطات أكسيداز أحادي الأمين: انظر قسم "ما يتعين عليك معرفته قبل تناول إفيكسور\* إكس آر").

## متلازمة السيروتونين:

• قد تحدث حالة خطيرة مهددة للحياة أو تفاعلات شبيهة بالمتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان (انظر قسم "الآثار الجانبية المحتملة") مع العلاج بفنلأفكسين خاصةً عند تناوله مع أدوية أخرى. ومن الأمثلة على هذه الأدوية:

- التريبتانات (تستخدم لعلاج الصداع النصفي)
- الأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج الاكتئاب، مثل مثبطات استرجاع السيروتونين والنورأدرينالين أو مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أو المركبات الثلاثية الحلقات أو الأدوية التي تحتوي على الليثيوم
- الأدوية التي تحتوي على أمفيتامين (تستخدم لعلاج اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط والنوم القهري والبدانة)
- الأدوية التي تحتوي على لينزوليد، وهو مضاد حيوي (يستخدم لعلاج العدوى)
- الأدوية التي تحتوي على موكلوبيميدي، وهو مثبط لأكسيداز أحادي الأمين (يستخدم لعلاج الاكتئاب)
- الأدوية التي تحتوي على سيبروترامين (تستخدم لإنقاص الوزن)
- الأدوية التي تحتوي على المواد الأفيونية (مثل بوبرينورفين أو ترامادول أو فينتانيل أو تاينتادول أو بيبثيدين أو بنتازوسين) تستخدم لعلاج الألم الحاد.
- الأدوية التي تحتوي على ديكستروميثورفان (تستخدم لعلاج السعال)
- الأدوية التي تحتوي على ميتادون (تستخدم لعلاج إدمان الأفيون أو لعلاج الألم الحاد)
- الأدوية التي تحتوي على الميتيلين الأزرق (تستخدم لعلاج المستويات المرتفعة من الميتهموغلوبين في الدم)
- المنتجات التي تحتوي على نبتة سانت جون (ويطلق عليها كذلك هيبيريكم بيرفوراتم، وهي علاج طبيعي أو عشبي يستخدم لعلاج الاكتئاب الخفيف)
- المنتجات التي تحتوي على تريبتوفان (تستخدم لعلاج مشكلات كاضطراب النوم والاكتئاب)
- مضادات الالتهاب (تستخدم لعلاج مرض تصاحبه أعراض مثل سماع أو رؤية أو إحساس بأشياء غير حقيقية أو يكون لدى المريض معتقدات خاطئة أو شك غير معناد أو منطوق غير واضح وأن يصبح منعزلاً)

قد تتضمن علامات وأعراض متلازمة السيروتونين مجموعة من الأعراض التالية:

عدم الراحة، الهلوسات، فقدان التناسق، سرعة نبض القلب، ارتفاع درجة حرارة الجسم، تغيرات سريعة في ضغط الدم، ردود أفعال منعكسة مبالغ فيها، الإسهال، الغيبوبة، الغثيان، القيء.

في شكلها الأكثر حدة، قد تتشابه متلازمة السيروتونين مع المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان. قد تتضمن علامات وأعراض المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان، مجموعة من هذه الأعراض؛ الحمى، سرعة نبض القلب، العرق، التيبس الشديد للعضلات، الارتباك، زيادة الإنزيمات العضلية (يتم التأكد من ذلك بالاستعانة بفحص للدم).

أخبر طبيبك في الحال أو اذهب إلى قسم الطوارئ في أقرب مستشفى، إذا كنت تعتقد أنك تعاني من متلازمة السيروتونين.

يجب أن تخبر طبيبك إذا كنت تتناول أدوية يمكن أن تؤثر على نظم قلبك

تتضمن الأمثلة على هذه الأدوية:

- مضادات اضطراب النظم مثل كينيدين أو أميودارون أو سوتالول أو دوفيتايليد (تستخدم لعلاج اضطراب نظم القلب)
- مضادات الالتهاب مثل ثيوريدازين (انظر أيضًا متلازمة السيروتونين أعلاه)
- المضادات الحيوية مثل إريثروميسين أو موكسيفلوكساسين (تستخدم لعلاج العدوى البكتيرية)
- مضادات الهستامين (تستخدم لعلاج الحساسية)

قد تتفاعل الأدوية التالية أيضًا مع إفيكسور\* إكس آر ويجب استخدامها بحذر. من المهم للغاية أن تخبر طبيبك أو الصيدلي إذا كنت تتناول أدوية تحتوي على:

- كيتوكونازول (دواء مضاد للفطريات)
- هالوبيريدول أو ريسبيريدون (لعلاج الحالات المرضية النفسية)
- ميتوبرولول (محصر مستقبلات بيتا يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم والمشكلات القلبية)

**تناول إفيكسور\* إكس آر مع الطعام والشراب والكحول**

ينبغي تناول إفيكسور\* إكس آر مع الطعام (انظر قسم 3 "كيفية تناول إفيكسور\* إكس آر").

لا تتناول الكحوليات أثناء العلاج بإفيكسور إكس آر. قد يؤدي الاستعمال المصاحب لتناول الكحوليات إلى إرهاق شديد وفقدان وعي وأن تزداد أعراض الاكتئاب والحالات المرضية الأخرى لديك سوءًا، مثل اضطرابات القلق.

### الحمل والرضاعة

إذا كنتِ حاملًا أو ترضعين رضاعة طبيعية أو تعتقدين أنك ربما تكونين حاملًا أو تخططين للحمل، فاستشيري طبيبك أو الصيدلي قبل استخدام هذا الدواء. ينبغي استخدام إفيكسور\* إكس آر فقط بعد مناقشة الفوائد والمخاطر المحتملة بالنسبة للجنين مع طبيبك.

احرصي على إخبار ممرضة التوليد الخاصة بك و/أو طبيبك بأنك تتناولين إفيكسور\* إكس آر. عند استخدام الأدوية المشابهة (مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية) أثناء الحمل، قد يزداد خطر حدوث حالة مرضية خطيرة لدى المواليد، تسمى ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستديم في الأطفال حديثي الولادة، والذي يجعل الطفل يتنفس بشكل أسرع ويبدو لونه مائلًا للزرقة. عادةً ما يبدأ ظهور هذه الأعراض خلال الساعات الـ 24 الأولى بعد ولادة الطفل. إذا حدث هذا لطفلك فينبغي عليك الاتصال بممرضة التوليد الخاصة بك و/أو بطبيبك على الفور.

إذا تناولت إفيكسور\* إكس آر قرب نهاية حملك، فقد يزداد خطر إصابتك بالنزيف المهبلي الشديد بعد فترة وجيزة من الولادة، وخاصة إذا كان لديك تاريخ من الاضطرابات النزفية. يجب أن يكون طبيبك أو ممرضة التوليد على دراية بتناولك لإفيكسور\* إكس آر حتى يتمكنوا من إبداء المشورة لك.

إذا كنت تتناولين هذا الدواء أثناء الحمل، فإلى جانب الإصابة بصعوبة التنفس، قد تتضمن الأعراض التي قد يصاب بها الطفل بعد ولادته اضطراب التغذية. إذا عانى طفلك من هذه الأعراض بعد الولادة وإذا انتابك القلق بخصوص ذلك، اتصلي بالطبيب و/أو ممرضة التوليد لتلقي المشورة.

يفرز إفيكسور\* إكس آر في لبن الأم. وهناك خطر لظهور آثار جانبية على الرضيع. لذلك، ينبغي عليك مناقشة الأمر مع الطبيب وسيقرر إذا ما كان عليك إيقاف الرضاعة الطبيعية أو إيقاف العلاج بهذا الدواء.

### القيادة واستخدام الآلات

لا تقم بالقيادة أو استخدام الأدوات أو الآلات حتى تعرف كيف يؤثر عليك هذا الدواء.

### يحتوي إفيكسور\* إكس آر على الصوديوم

يحتوي إفيكسور\* إكس آر 150 ملجم على أقل من 1 ملليمول من الصوديوم (23 ملجم) لكل كبسولة، أي إنه يعد "خالياً من الصوديوم" بشكل أساسي.

### 3. كيفية تناول إفيكسور\* إكس آر

احرص دومًا على تناول هذا الدواء تمامًا كما أخبرك طبيبك. ينبغي أن تتحقق من طبيبك أو الصيدلي إذا لم تكن متأكدًا مما عليك فعله.

الجرعة المبدئية المعتادة الموصى بها لعلاج الاكتئاب واضطرابات القلق العام واضطراب القلق الاجتماعي هي 75 مجم يوميًا. يمكن لطبيبك أن يقوم بزيادة الجرعة تدريجياً إذا اقتضت الحاجة، لتصل إلى جرعة قصوى قدرها 375 مجم يوميًا لعلاج الاكتئاب. إذا كنت تخضع للعلاج من اضطراب الهلع، سيبدأ طبيبك بجرعة أقل (37.5 مجم) ثم سيقوم بزيادة الجرعة تدريجياً. الجرعة القصوى لعلاج اضطرابات القلق العام واضطراب القلق الاجتماعي واضطراب الهلع هي 225 مجم/اليوم.

تناول إفيكسور\* إكس آر في الوقت نفسه تقريباً من كل يوم، إما في الصباح أو في المساء. يجب بلع الكبسولات كاملة مع السوائل وعدم فتحها أو طحنها أو مضغها أو إذابتها.

ينبغي تناول إفيكسور\* إكس آر مع الطعام.

إذا كنت تعاني من مشكلات كبدية أو كلوية، فتحدث مع طبيبك عن هذا الأمر حيث قد يلزم تغيير جرعة هذا الدواء.

لا تتوقف عن تناول هذا الدواء بدون التحدث مع الطبيب (انظر القسم "إذا توقفت عن تناول إفيكسور\* إكس آر").

### إذا تناولت جرعة من إفيكسور\* إكس آر أكبر مما ينبغي

اتصل في الحال بالطبيب أو الصيدلي إذا تناولت كمية من هذا الدواء أكبر من تلك التي وصفها لك الطبيب. يمكن أن تشكل الجرعة المفرطة تهديداً على الحياة، لا سيما مع الاستعمال المصاحب لتناول الكحوليات و/أو أدوية محددة (انظر "الأدوية الأخرى وإفيكسور إكس آر").

قد تشمل أعراض الجرعة المفرطة المحتملة تسارع نبض القلب وتغيراً في مستوى اليقظة (يتراوح ما بين النعاس إلى الغيبوبة) وتغيم الرؤية والنوبات أو التشنجات والقيء.

### إذا نسيت تناول إفيكسور\* إكس آر

إذا نسيت إحدى الجرعات، فتناولها بمجرد تذكرها. لكن إذا أدرت ذلك في وقت تناول الجرعة التالية، تخط الجرعة المنسية ولا تأخذ سوى جرعة واحدة كالمعتاد. لا تتناول جرعة مضاعفة لتعويض جرعة منسية. لا تتناول جرعة أكبر من الجرعة اليومية المعتادة من إفيكسور\* إكس آر والتي وصف لك الطبيب تناولها في يوم واحد.

### إذا توقفت عن تناول إفيكسور\* إكس آر

لا تتوقف عن تناول العلاج ولا تقم بتخفيض الجرعة دون استشارة طبيبك حتى وإن شعرت بتحسن. إذا رأى الطبيب أنك لم تعد بحاجة لتناول إفيكسور\* إكس آر، فقد يطلب منك تخفيض الجرعة ببطء قبل أن تتوقف تماماً عن العلاج. من المعروف حدوث آثار جانبية عندما يتوقف المرضى عن تناول هذا الدواء، خاصة إذا ما حدث ذلك بصورة مفاجئة أو إذا تم تخفيض الجرعة بمعدل سريع جداً. قد يصاب بعض المرضى بأعراض مثل الأفكار الانتحارية أو العدوانية أو التعب أو الدوار أو الدوخة أو الصداع أو الأرق أو الكوابيس أو جفاف الفم أو فقدان الشهية أو الغثيان أو الإسهال أو العصبية أو الهياج أو الارتباك أو طنين الأذن أو التميل أو نادراً جداً ما يشعر بعض المرضى بصدمات كهربائية أو ضعف أو عرق مفرط أو نوبات تشنجات أو أعراض شبيهة بأعراض الإنفلونزا أو مشكلات في الرؤية وزيادة في ضغط الدم (التي يمكن أن تسبب الصداع، الدوار، طنين في الأذنين، العرق، إلخ).

سينصحك طبيبك حول كيفية إيقاف العلاج بإفيكسور\* إكس آر تدريجياً. يمكن أن يستغرق ذلك فترة تستمر لعدة أسابيع أو شهور. في بعض المرضى، قد يلزم أن يحدث إيقاف العلاج بشكل تدريجي للغاية على مدى شهور أو أكثر. إذا أصبت بأي من هذه الأعراض أو بأعراض أخرى مزعجة، فاطلب من طبيبك المشورة.

إذا كان لديك المزيد من الأسئلة حول استخدام هذا الدواء، فاسأل الطبيب أو الصيدلي.

#### 4. الآثار الجانبية المحتملة

مثل جميع الأدوية، يمكن أن يتسبب هذا الدواء في حدوث آثار جانبية، ومع ذلك فهي لا تصيب الجميع.

إذا حدث أي مما يلي، فلا تتناول المزيد من إفيكسور\* إكس آر. أخبر طبيبك في الحال أو اذهب إلى قسم الطوارئ في أقرب مستشفى:

**أعراض غير شائعة (قد تصيب ما يصل إلى شخص واحد من كل 100 شخص)**

تورم الوجه أو الفم أو اللسان أو الحلق أو اليدين أو القدمين و/أو طفح جلدي بارز مسبب للحكة (شرى)، صعوبة البلع أو التنفس

**أعراض نادرة (قد تصيب ما يصل إلى شخص واحد من كل 1000 شخص)**

- ضيق الصدر أو أزيز الصدر أو صعوبة البلع أو صعوبة التنفس.
- طفح جلدي حاد أو حكة أو شرى (بقع بارزة من جلد أحمر أو باهت والذي غالباً ما يسبب الحكة).
- علامات وأعراض متلازمة السيروتونين التي قد تتضمن عدم الراحة والهلوسة وفقدان التناسق وسرعة ضربات القلب وارتفاع درجة حرارة الجسم والتغيرات السريعة في ضغط الدم وردود الأفعال المبالغ فيها والإسهال والغثيان والقيء.
- في شكلها الأكثر حدة، قد تتشابه متلازمة السيروتونين مع المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان. قد تتضمن علامات وأعراض المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان مجموعة من هذه الأعراض؛ الحمى، سرعة نبض القلب، العرق، التيبس الشديد للعضلات، الارتباك، زيادة الإنزيمات العضلية (يتم التأكد من ذلك بالاستعانة بفحص للدم).
- علامات الإصابة بعدوى، مثل الحرارة المرتفعة، القشعريرة، الارتجاف، الصداع، العرق، أعراض تشبه الإنفلونزا. قد تكون هذه نتيجة لوجود اضطراب في الدم يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بعدوى.
- طفح جلدي شديد، قد يؤدي إلى تثير الجلد وتقره بشدة.
- ألم أو وجع أو ضعف غير مبرر في العضلات، قد يشير إلى انحلال الريبيدات.

**معدل التكرار غير معروف (لا يمكن تقييم تكرار حدوثها من خلال البيانات المتاحة)**

- علامات وأعراض الإصابة بحالة تسمى "اعتلال عضلة القلب الإجهادي" وهي قد تتضمن ألم الصدر، ضيق التنفس، الدوار، الإغماء، ضربات قلب غير منتظمة.

من الآثار الجانبية التي ينبغي عليك إطلاع الطبيب بحدوثها (تم إدراج معدل تكرار هذه الآثار الجانبية في قائمة "الآثار الجانبية الأخرى التي قد تحدث" أدناه):

- السعال والأزيز وضيق التنفس الذين قد يكونوا مصحوبين بارتفاع درجة الحرارة
- براز أسود اللون (يشبه القطران) أو وجود دم بالبراز
- الحكة أو اصفرار الجلد أو العينين أو لون البول الداكن، وهي قد تكون أعراضاً لالتهاب الكبد.
- مشكلات قلبية مثل سرعة أو عدم انتظام معدل نبض القلب، ارتفاع ضغط الدم
- مشكلات في العين، كتغيم الرؤية أو اتساع الحدقتين
- مشكلات عصبية كالدوار ووخز كوخز الدبابيس والإبر واضطراب الحركة (تقلصات في العضلات أو تيبسها) والنوبات أو التشنجات
- مشكلات نفسية، مثل فرط النشاط وشعور بالإنارة غير العادية
- آثار الانسحاب (انظر قسم "كيفية تناول إفيكسور\* إكس آر، إذا توقفت عن تناول إفيكسور\* إكس آر").
- إطالة النزيف - إذا ما أصبت بجرح أو قطع، فقد يستغرق توقف النزيف مدة أطول قليلاً من المعتاد.

لا تقلق إذا ما لاحظت وجود كريات أو حبيبات بيضاء صغيرة في البراز بعد تناول هذا الدواء. فبداخل كبسولات إفيكسور\* إكس آر، توجد جسيمات مكورة (كرات بيضاء صغيرة) تحتوي على المكون الفعال (فلافاكسين). وتنطلق هذه الجسيمات المكورة من الكبسولة في المعدة. وأثناء انتقالها عبر المعدة والأمعاء، ينطلق فلافاكسين من الكريات ببطء. لا يذوب "غلاف" هذه الجسيمات المكورة ويتم طرحه في البراز. لذا، فبالرغم من ظهور الجسيمات المكورة في البراز، فإن جسمك قد امتص جرعة الدواء.

## الأثار الجانبية الأخرى التي قد تحدث

### أعراض شائعة جداً (قد تصيب أكثر من 1 من كل 10 أشخاص)

- الدوار؛ الصداع؛ النعاس
- الأرق
- الغثيان؛ جفاف الفم؛ الإمساك
- العرق (بما في ذلك العرق الليلي)

### أعراض شائعة (قد تصيب ما يصل إلى 1 من كل 10 أشخاص)

- انخفاض الشهية
- الارتباك؛ الشعور بالانفصال عن الذات؛ عدم الشعور بهزة الجماع؛ انخفاض الرغبة الجنسية؛ التهيج؛ العصبية؛ أحلام غريبة
- الرعاش؛ الشعور بالتلملل أو عدم القدرة على المكوث جالساً أو واقفاً بثبات؛ وخز كوخز الدبابيس والإبر؛ الشعور بتغير في حاسة الذوق؛ زيادة توتر العضلات
- اضطراب الرؤية متضمناً تغييم الرؤية؛ اتساع الحدقتين؛ عدم قدرة العين على تغيير بؤرة التركيز تلقائياً بين الأجسام البعيدة والقريبة
- طنين الأذن
- تسارع ضربات القلب؛ الخفقان
- ارتفاع ضغط الدم؛ الاحمرار
- ضيق التنفس؛ التثاؤب
- القيء؛ الإسهال
- الطفح الجلدي الخفيف؛ الحكمة
- زيادة معدل التبول؛ عدم القدرة على التبول؛ صعوبة التبول
- اضطرابات الطمث مثل زيادة النزيف أو زيادة النزيف غير المنتظم؛ اختلال القذف/هزة الجماع (للذكور)؛ خلل الانتصاب (الضعف الجنسي)
- الضعف (الوهن)؛ الشعور بالتعب؛ القشعريرة
- زيادة الوزن؛ فقدان الوزن
- زيادة الكوليسترول

### أعراض غير شائعة (قد تصيب ما يصل إلى 1 من كل 100 شخص)

- فرط النشاط وتسارع الأفكار وانخفاض الحاجة للنوم (حالة هوس)
- الهلوس؛ الشعور بالانفصال عن الواقع؛ خلل هزة الجماع؛ نقص الإحساس أو المشاعر؛ الشعور بالانفعال الشديد؛ الجز على الأسنان
- الإغماء؛ حركات العضلات اللا إرادية؛ ضعف التنسيق والتوازن
- الشعور بالدوار (خاصةً عند الوقوف بسرعة من وضع الجلوس)؛ انخفاض ضغط الدم
- خروج دم مع القيء، براز أسود يشبه القطران أو خروج دم مع البراز؛ ما قد يشير إلى وجود نزيف داخلي.
- حساسية لضوء الشمس؛ تكدم؛ تساقط غير طبيعي للشعر
- عدم القدرة على التحكم في البول
- تقلصات في العضلات وتيبسها وحركات لا إرادية فيها
- تغييرات بسيطة في مستويات إنزيمات الكبد في الدم

### أعراض نادرة (قد تصيب ما يصل إلى 1 من كل 1000 شخص)

- النوبات أو التشنجات
- السعال والأزيز وضيق التنفس الذين قد يكونوا مصحوبين بحرارة مرتفعة

- توهان وارتباك مصحوبان عادة بهالوس (هذيان)
- احتباس الماء الزائد (الذي يُعرف باسم متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول)
- انخفاض مستوى الصوديوم في الدم
- ألم حاد في العين وانخفاض الرؤية أو تغميمها
- اختلال أو سرعة أو عدم انتظام نبض القلب ما قد يؤدي إلى الإغماء
- آلام حادة في البطن أو الظهر (قد تشير إلى وجود اضطراب خطير في الأمعاء أو الكبد أو البنكرياس)
- الحكة، اصفرار الجلد أو العينين، لون البول الداكن، أعراض تشبه أعراض الإنفلونزا، وجميعها أعراض لالتهاب الكبد

#### أعراض نادرة جداً (قد تصيب ما يصل إلى 1 من كل 10000 شخص)

- النزيف المستمر الذي قد يكون علامة على انخفاض عدد الصفائح في دمك، مما يؤدي إلى زيادة خطر حدوث كدمات أو النزيف
- إفراز غير طبيعي للبروتين في البول
- النزيف غير المتوقع، مثل نزيف اللثة أو وجود دم في البول أو القيء أو ظهور كدمات أو انفجار أو عية دموية بشكل غير متوقع (انفجار أوردة)

#### معدل التكرار غير معروف (لا يمكن تقييم تكرار حدوثها من خلال البيانات المتاحة)

- الأفكار والسلوكيات الانتحارية؛ تم الإبلاغ عن حالات من الأفكار والسلوكيات الانتحارية خلال العلاج بفنلأفكسين أو بعد إيقاف العلاج به مباشرةً (انظر القسم 2، ما يتعين عليك معرفته قبل تناول إفيكسور\* إكس آر).
- العدوانية
- الدوار
- النزيف المهبلي الشديد بعد فترة وجيزة من الولادة (النزف بعد الوضع)، لمزيد من المعلومات انظري الحمل والرضاعة في القسم 2.

أحياناً ما يسبب إفيكسور\* إكس آر آثاراً غير مرغوب فيها قد لا تكون على دراية بها مثل ارتفاع ضغط الدم أو اضطراب نبض القلب؛ تغيرات طفيفة في مستويات إنزيمات الكبد أو الصوديوم أو الكوليسترول في الدم. ونادراً جداً ما يتسبب إفيكسور\* إكس آر في خفض وظيفة الصفائح في الدم مما يؤدي إلى خطر أكبر لحدوث كدمات أو النزيف. لذلك فقد يرغب طبيبك في إجراء فحوصات للدم من حين لآخر، خاصةً إذا كنت تتناول إفيكسور\* إكس آر لمدة طويلة.

#### الإبلاغ عن الآثار الجانبية

إذا ظهرت عليك أي آثار جانبية، فتحدث إلى طبيبك أو الصيدلي. يشتمل هذا على أي آثار جانبية محتملة وغير مدرجة في هذه النشرة. يمكنك أيضاً الإبلاغ عن الآثار الجانبية مباشرة (انظر التفاصيل أدناه). إبلاغك عن الآثار الجانبية، يمكنك المساعدة في توفير المزيد من المعلومات حول سلامة هذا الدواء.

#### للإبلاغ عن أي أثر جانبي (آثار جانبية):

<p><b>مصر:</b>  مركز اليقظة الدوائية ، شركة فياترس مصر : <a href="mailto:pv.egypt@viatris.com">pv.egypt@viatris.com</a>  المركز المصري لليقظة الدوائية (EPVC) ، هيئة الدواء المصرية (EDA) : <a href="mailto:pv.followup@edaegypt.gov.eg">pv.followup@edaegypt.gov.eg</a></p>
--

#### **5. كيفية تخزين إفيكسور\* إكس آر**

احتفظ بهذا الدواء بعيداً عن متناول ومرأى الأطفال.

لا تستخدم إفيكسور\* إكس آر بعد مُضي تاريخ الصلاحية المدون على العبوة. يشير تاريخ انتهاء الصلاحية إلى آخر يوم في ذلك الشهر.

لا يُخزن في درجة حرارة تزيد عن 30° مئوية.

لا تتخلص من أي أدوية عبر مياه الصرف أو في القمامة المنزلية. اسأل الصيدلي عن كيفية التخلص من الأدوية التي لم تعد تستخدمها. ستساعد هذه الإجراءات على حماية البيئة.

## 6. محتويات العبوة ومعلومات إضافية

مكونات إفيكسور\* إكس آر

المادة الفعالة هي : فنلأفاكسين

إفيكسور\* إكس آر 75 مجم:

تحتوي كل كبسولة ممتدة المفعول على 84.85 مجم من فنلأفاكسين هيدروكلوريد ، بما يعادل 75 مجم من قاعدة فنلأفاكسين الحرة.

المكونات الأخرى هي:

محتويات الكبسولة: سليولوز دقيق التبلور، إيثيل سليولوز، هيبروميلوز، تلك

غلاف الكبسولة: الجيلاتين، أكسيد الحديد الأحمر والأصفر، ثاني أكسيد التيتانيوم

حبر الطباعة على الكبسولة: شيلاك، أكسيد الحديد الأحمر هيدروكسيد الأمونيوم، سيميثيكون، جليكول البروبيلين ، أيزو بروبوتول، N بيوتانول.

إفيكسور\* إكس آر 150 مجم:

تحتوي كل كبسولة ممتدة المفعول على 169.7 مجم من فنلأفاكسين هيدروكلوريد ، بما يعادل 150 مجم من قاعدة فنلأفاكسين الحرة.

المكونات الأخرى هي:

محتويات الكبسولة: سليولوز دقيق التبلور، إيثيل سليولوز، هيبروميلوز، تلك

غلاف الكبسولة: الجيلاتين، أكسيد الحديد الأحمر والأصفر ، ثاني أكسيد التيتانيوم

حبر الطباعة على الكبسولة: شيلاك، هيدروكسيد الصوديوم (انظر قسم 2 "يحتوي إفيكسور إكس آر على الصوديوم"، بوفيدون، ثاني أكسيد

التيتانيوم، جليكول البروبيلين ، كحول لا مائي ، إيزوبروبوتول ، بيوتانول.

الشكل الخارجي لإفيكسور\* إكس آر ومحتويات العبوة

إفيكسور\* إكس آر ٧٥ مجم: كبسولة جيلاتينية صلبة مع غطاء غير شفاف درافي اللون وجسم عليه حرف "W" على الغطاء والرقم "75" على الجسم بحبر أحمر اللون تحتوي داخلها على جسيمات كروية يتراوح لونها ما بين الأبيض والعاجي.

إفيكسور\* إكس آر ١٥٠ مجم: كبسولة جيلاتينية صلبة وطويلة مع غطاء غير شفاف بلون برتقالي داكن وجسم عليه حرف "W" على الغطاء والرقم "150" على الجسم بالحبر الأبيض تحتوي داخلها على جسيمات كروية يتراوح لونها ما بين الأبيض والعاجي.

يتوافر إفيكسور\* إكس آر 75 مجم و 150 مجم في عبوة ذات شريط (PVC/Aluminum) شفاف أو غير شفاف يحتوي على 14 كبسولة جيلاتينية صلبة ونشرة داخلية.

لمعرفة عدد الشرائط، انظر العبوة الخارجية

مالك حق التسويق

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

الشركة المصنعة:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals,  
Little Connell, Newbridge Co. Kildare,  
Republic of Ireland.

شركة التعمية:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals,  
Little Connell, Newbridge Co. Kildare,  
Republic of Ireland.

أو

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH,  
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1,  
D-79090 Freiburg,  
Germany.

تمت المراجعة الأخيرة لهذه النشرة في أبريل 2023.

إن هذا دواء

- إن هذا الدواء منتج يؤثر على صحتك وإن استهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب الطبية، وطريقة الاستعمال وتعليمات الصيدلي الذي صرفها لك.
- إن الطبيب والصيدلي خبيران في الأدوية وفوائدها ومخاطرها.
- لا تقم بإيقاف مدة العلاج بنفسك.
- لا تكرر العلاج دون استشارة طبيبك.

حافظ على جميع الأدوية بعيداً عن متناول وبصر الأطفال  
مجلس وزراء الصحة العرب  
اتحاد الصيداللة العرب