▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİLADONE 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet 40 mg vilazodon hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Mavi renkli, oval, bombeli, üstü "40" yazılı film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
ZİLADONE yetişkinlerde majör depresif atak belirtilerinin semptomatik olarak iyileştirilmesi için endikedir.

ZİLADONE'nin majör depresif bozuklukta depreşme ve yinelemeleri önleme bakımından etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle majör depresif atak belirtileri geriledikten sonra tedaviye devam edip etmeme kararı her hasta için periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZİLADONE için önerilen doz günde bir kez öğün ile birlikte 20-40 mg'dır.
Vilazodon, 7 gün boyunca günde bir kez 10 mg başlangıç dozu ile başlayıp, en az 7 gün boyunca günde bir kez 20 mg dozunda uygulanmalı, ve ardından günde bir kez 40 mg'a yükseltilmelidir.

Açlık durumunda vilazodon kan konsantrasyonları (Eğri Altında kalan Alan-EAA), tokluğa göre yaklaşık %50 oranında azalabilir ve bu durum bazı hastalarda etkililiğin azalmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

İdame/Devam/Uzatılmış Tedavi
Vilazodonun etkililiği 8 haftadan daha uzun süren klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Genelde MDB'ta akut ataklar için birkaç ay veya daha uzun süren ilaç tedavilerine ihtiyaç olduğu kabul edilir.

İdame tedaviye olan ihtiyacı ve tedaviye uygun dozu belirlemek için hastalar periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:
ZİLADONE gıdalarla birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Gebe kadınlar:
Üçüncü trimesterin sonlarında serotonerjik antidepresanlara maruz kalan yenidoğanlarda uzun süre hastanede kalma, solunum desteği ihtiyacı ve tüp ile beslenme gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Gebeler vilazodon ile tedavi edilirken, tedavinin potansiyel faydalarının tedavinin potansiyel risklerine ağır basıp basmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Emziren anneler:
Vilazodonun süt üretimine ve emzirmeye olan etkisine ilişkin klinik veri yoktur (bkz. Bölüm 4.6). Vilazodon ile tedavi edilen kadınlarda emzirme, yalnızca potansiyel faydaları potansiyel riskten ağır basarsa dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Vilazodonun güvenliği ve etkinliği, Majör Depresif Bozukluk tedavisi için pediatrik hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Yaşları 7 ila 17 arasında değişen MDB tanısı almış toplam 1002 pediyatrik hastayı içeren 8 haftalık kontrollü iki çalışmada etkinlik gösterilmemiştir.
Antidepresanlar, çocuk hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı riskini artırır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Vilazodon, ciddi karaciğer yetmezliği konusunda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet:
Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Antidepresan Tedavinin Durdurulması
Vilazodon gibi serotonerjik ilaçların kesilmesi durumunda ilaç kesilme belirtileri ortaya çıktığı bildirilmiştir. İlacın aniden sonlandırılması yerine mümkün olduğunca kademeli olarak dozun azaltılarak kesilmesi önerilir. Vilazodon tedavisi kesilirken hastaların bu semptomlar için izlenmesi gereklidir. Doz azaltılmasından sonra veya tedavinin kesilmesinden sonra tolere edilemeyen semptomlar ortaya çıkarsa, önceden verilen dozda tedaviye devam edilmesi ve dozun daha kademeli bir oranda azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)
MAOI'nin kesilmesi ve vilazodon ile tedavinin başlatılması arasında en az 14 gün geçmesi gerekir. Ayrıca, bir MAOI'ye başlamadan önce vilazodonu durdurduktan sonra en az 14 gün ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

4.3 Kontrendikasyonlar
Vilazodona ya da ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
Vilazodon, MAOI alan hastalarda veya önceki 14 gün içinde MAOI (linezolid ya da intravenöz metilen mavisi) almış olan hastalarda serotonerjik ilaçlarla ciddi, bazen ölümcül olan ilaç etkileşimi gelişmesi riski nedeniyle, birlikte kullanılmamalıdır.

Bu etkileşimlerin içerdiği, nöroleptik malign sendromu andıran semptomlar şunlardır: titreme, miyoklonus, diyaforez, mide bulantısı, kusma, kızarma, baş dönmesi, hipertermi gibi semptomlarla, vital bulgularda muhtemel hızlı dalgalanmalarla birlikte otonom instabilite ve delirium ve komaya varabilen ileri derecede ajtasyon içeren zihinsel durum değişiklikleri gibi ruhsal durumdaki değişikliklerdir.

Vilazodonu durdurduktan sonra bir MAOI'ye başlamadan önce en az 14 gün ara verilmelidir. (bkz. Bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: İNTİHAR EĞİLİMİ VE ANTİDEPRESAN İLAÇLAR
Antidepresan ilaçların, çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle depresyonun kötüleşmesi ve intihar düşünce ya da davranışları yakından izlenmelidir. Ruh hali, davranış, düşünce veya duygularda herhangi bir yeni veya ani değişiklik olduğu fark edildiğinde derhal uzmana bildirilmelidir. ZİLADONE tedavisine yeni başlandığında veya doz değiştirildiğinde özellikle dikkat edilmelidir.
ZİLADONE, 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım için onaylanmamıştır.

Klinik Kötüleşme ve İntihar Riski:
Majör Depresif Bozukluğu (MDB) olan hem yetişkin hem de pediatrik hastalar, depresyonlarında kötüleşme ve/veya antidepresan ilaçlar alıp almadıklarına bakılmaksızın, intihar düşüncesi ve davranışının (intihar) ortaya çıkması veya davranışlarında olağandışı değişiklikler yaşayabilirler ve bu risk hastada anlamlı bir düzelme olana kadar devam edebilir.

İntihar depresyon ve diğer bazı psikiyatrik bozuklukların bilinen bir riskidir ve bu bozuklukların kendileri de intihar olaylarında en güçlü predispozandır. Bununla birlikte uzun zamandır, antidepresanların tedavinin erken evrelerinde bazı hastalarda depresyonun kötüleşmesine ve intihara yatkınlığın ortaya çıkmasında rol oynayabileceği konusunda devam eden bir endişe bulunmaktadır.

Antidepresan ilaçların (seçici serotonin geri alım inhibitörleri [SSRI'ler] ve diğerleri) kısa süreli plasebo kontrollü çalışmalarının havuzlanmış analizleri, bu ilaçların MDB ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde (18-24 yaşlarındaki) intihar düşüncesi ve intihar davranışı riskini artırdığını göstermiştir.

Yaklaşık 77.000 yetişkin hastayı ve 4.500'den fazla pediyatrik hastayı içeren antidepresan ilaçların (SSRI'lar ve diğer antidepresan sınıfları) plasebo kontrollü çalışma havuzunun analizine göre, 24 yaş ve altı antidepresanla tedavi edilen hastalarda intihar düşünceleri ve davranışlarının insidansı, plasebo verilen hastalara göre daha yüksekti.

İlaçlar arasında intihar riski açısından önemli farklılıklar vardır, ancak çalışılan hemen hemen tüm ilaçlar için genç hastalarda artış eğilimi sözkonusudur. Farklı endikasyonlar arasında mutlak intihar riski açısından da farklılıklar vardı, en yüksek görülme sıklığı MDB ta saptanmıştır. Bununla birlikte, risk farklılıkları (ilaca karşı plasebo), yaş grupları içinde ve endikasyonlar arasında nispeten kararlıdır. Bu risk farklılıkları (tedavi edilen 1000 hasta başına intihar vakalarının sayısındaki ilaç-plasebo farkı) Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1

Yaş aralığı	**Tedavi Edilen 1.000 Hasta Başına İntihar Olgusu Sayısında İlaç-Plasebo Farkı**
	Plaseboya Göre Artışlar
<18	14 ek vaka
18-24	5 ek vaka
	Plaseboyla karşılaştırıldığında azalma
25-64	1 daha az vaka
≥65	6 daha az vaka

İntihar riskinin uzun süreli kullanıma, yani birkaç ayın ötesine geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, depresyonlu yetişkinlerde plasebo kontrollü idame çalışmalarında, antidepresan kullanımının depresyonun tekrarlanmasını geciktirebileceğine ve depresyonun intihar düşünceleri ve davranışları için bir risk faktörü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır.

Herhangi bir endikasyon için antidepresanlarla tedavi edilen tüm hastalar, uygun şekilde takip edilmeli ve özellikle ilaç tedavisinin ilk birkaç ayında veya doz değişikliği (doz artışı ya da azaltılması) zamanlarında, klinik durumda kötüleşme, intihara eğilim ve davranışlarda olağandışı değişiklikler açısından yakından izlenmelidir.

Anksiyete, ajitasyon, panik atak, uykusuzluk, sinirlilik, düşmanca duygular, saldırganlık, ataklık, akatizi (psikomotor huzursuzluk), hipomani ve mani, hem psikiyatrik hem de psikiyatrik olmayan diğer endikasyonlarda olduğu gibi majör depresif bozukluklar için antidepresanlarla tedavi gören yetişkin ve pediyatrik hastalarda rapor edilmiştir.

Her ne kadar bu semptomların ortaya çıkması ile depresyonun kötüleşmesi ve / veya intihar dürtülerinin ortaya çıkması arasında nedensel bir bağlantı kurulmamasına rağmen, bu semptomların intihar olayının öncülleri olabileceği endişesi vardır.

Depresyonu devamlı olarak daha kötüye giden hastalarda ya da depresyonu ya da intihara eğilimi kötüleştirmenin öncüsü olabilecek intihar girişimi/düşüncesi veya semptomları olanlarda, özellikle bu semptomlar şiddetli ise, ani başlangıçlı ya da hastanın semptomlarının

bir parçası değil ise ilacı kesmek de dahil olmak üzere terapötik rejimin değiştirilmesi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedaviyi durdurma kararı verilmişse, ilaç mümkün olduğunca çabuk azaltılmalıdır, ancak ani durdurulan tedavinin belirli semptomlarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Major depresif bozukluk ya da hem psikiyatrik hem de psikiyatrik olmayan diğer endikasyonlar nedeniyle antidepresanlarla tedavi edilen hastaların ailelerine ve bakıcılarına, ajitasyon, huzursuzluk, davranışlardaki alışılmadık değişiklikler ve yukarıda açıklanan diğer semptomların ortaya çıkması ile ilgili olarak hastaları izlemeleri gerektiği söylenmelidir. Ayrıca intihar girişimlerini ve buna ait belirtileri derhal sağlık uzmanlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Bu izleme ailelerin ve bakıcıların günlük gözlemlerini içermelidir. ZİLADONE reçetelerine, aşırı doz riskini azaltmak için iyi hasta yönetimiyle uyumlu en küçük dozaj formları yazılmalıdır.

Bipolar bozukluğu olan hastaların araştırılması
Bir major depresif dönem, bipolar bozukluğun ilk belirtisi olabilir. Genellikle (kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiş olsa da), böyle bir epizotun tek başına bir antidepresanla tedavi edilmesinin, bipolar bozukluk riski taşıyan hastalarda mikst/manik epizotun aktifleşme olasılığını artırabileceğine inanılır.

Yukarıda sayılan semptomlardan herhangi birinin böyle bir dönüşümle ilgili olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, bir antidepresanla tedaviye başlamadan önce, depresif semptomları olan hastalar, bipolar bozukluk için risk altında olup olmadıklarını belirlemek için yeterince araştırılmalıdır; bu araştırma, ailede intihar hikayesi, bipolar bozukluk ve depresyon öyküsü dahil olmak üzere ayrıntılı bir psikiyatrik öykü içermelidir. ZİLADONE'nin bipolar depresyon tedavisinde kullanım için onaylanmadığı belirtilmelidir.

Serotonin Sendromu
Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) ve vilazodon dahil selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromunu hızlandırabilir. Potansiyel olarak yaşamı tehdit edici serotonin sendromu veya Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) benzeri reaksiyonlar, tek başına antidepresan kullananlarda görülmüştür, ancak özellikle serotonerjik ilaçlar (triptanlar, trisiklik antidepresanlar, fentanil, lityum, tramadol, triptofan, buspiron, amfetaminler ve St. John's Wort dahil) ile, serotonin metabolizmasını zayıflatan ilaçlar (MAO inhibitörleri dahil) ile veya antipsikotiklerle yada diğer dopamin antagonistleriyle beraber kullanıldığında serotonin sendromu veya NMS riski artar. Vilazodon ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde serotonin sendromu belirtileri görülmüştür.

Serotonin sendromu semptomları, mental durum değişiklikleri (örneğin ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonom değişkenlik (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromüsküler bozukluklar (örn. hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu) ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn., mide bulantısı, kusma, ishal) içerebilir.

Serotonin sendromu hipertermi, rijidite, vital bulgularda muhtemel hızlı dalgalanmalarla birlikte otonom değişkenlik ve mental durum değişiklikleri gibi semptomları içeren en şiddetli hali ile NMS e benzeyebilir. Hastalar SS veya NMS bulguları açısından takip edilmelidir.

Vilazodonun depresyon tedavisi için MAOI'leri ile birlikte kullanılması kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).

Vilazodon ile 5-hidroksitriptamin reseptör agonisti (triptan) birlikte kullanılacaksa, hastanın özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artışları sırasında dikkatle takip edilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Vilazodonun serotonin öncülleriyle (triptofan gibi) birlikte kullanılması tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Yukarıda belirtilen semptomların ortaya çıkması durumunda Vilazodon ve birlikte kullanılan serotonerjik (SSRI, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü [SNRI], triptan, buspirone, tramadol, vb.) veya antidopaminerjik ilaçlar (antipsikotikler dahil) derhal kesilmeli ve destekleyici semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Nöbetler
Vilazodon, nöbet bozukluğu (epilepsi) olan hastalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Nöbet öyküsü olan hastalar klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır. Diğer antidepresanlar gibi, Vilazodon de nöbet bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Anormal Kanama
Vilazodon dahil olmak üzere, serotonin geri alım inhibisyonu ile etkileşen ilaçların kullanımı, kanama riskini artırabilir. Aspirin, non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), warfarin ve diğer antikoagülanların birlikte kullanılması bu riske katkıda bulunabilir. Vaka raporları ve epidemiyolojik çalışmalar (vaka-kontrol ve kohort tasarımı), serotonin geri alımı ile etkileşen ilaçların kullanımı ile gastrointestinal kanama arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Yayınlanmış gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, özellikle doğumdan önceki ay SSRI'lara maruz kalmanın, doğum sonu kanama riskinde 2 kattan daha az bir artışla ilişkili olduğu görülmüştür. SSRI'larla ilgili kanama olayları, ekimoz, hematom, burun kanaması ve peteşilerden hayatı tehdit eden kanamalara kadar değişebilir.

Hastalar, vilazodon ile NSAİİ'lerin, aspirinin veya pıhtılaşmayı veya kanamayı etkileyen diğer ilaçların birlikte kullanılması ile ortaya çıkabilecek kanama riski konusunda uyarılmalıdır.

Mani/Hipomani Aktivasyonu
Bipolar bozukluğu olan hastalarda, depresif dönemi vilazodon veya başka bir antidepresanla tedavi etmek, karma/manik dönemi şiddetlendirebilir. Klinik çalışmalar sırasında Vilazodon ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %0,1'inde mani/hipomani semptomları görülmüştür. Diğer antidepresanlarla tedavi edilen majör afektif bozukluğu olan hastaların küçük bir kısmında da mani/hipomani aktivasyonu bildirilmiştir. Tüm antidepresanlarda olduğu gibi, bipolar bozukluk, mani veya hipomani öyküsü olan hastalarda Vilazodon dikkatli kullanılmalıdır.

Kesilme sendromu
Serotonerjik antidepresanların kesilmesi üzerine ortaya çıkan olumsuz olaylar, özellikle ilaç aniden kesildiğinde: disforik ruh hali, huzursuzluk, ajitasyon, baş dönmesi, duyusal

rahatsızlıklar (örneğin, parestezi, elektrik şoku duyusu gibi), endişe, kafa karışıklığı, baş ağrısı, uyuşukluk, duygusal değişkenlik, uykusuzluk, hipomani, kulak çınlaması ve nöbetler. Bu olaylar genellikle kendi kendini sınırlarken, ciddi ileç kesilme belirtileri de bildirilmiştir.

ZİLADONE tedavisi sonlandırılırken hastalar bu semptomlar için izlenmelidir. Doz mümkün olduğunca kademeli olarak azaltılmalıdır. Dozun azaltılmasının ya da tedavinin kesilmesinin ardından tolere edilemeyen semptomlar ortaya çıkarsa, önceden verilen dozda tedaviye devam edilmesi düşünülmelidir. Daha sonra, doz azaltılabilir, ancak bu azaltma daha kademeli bir oranda yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Kapalı Açılı Glokom
Vilazodon da dahil olmak üzere birçok antidepresanın kullanımını takiben görülen pupil genişlemesi, patent iridektomisi mevcut olmayan anatomik olarak dar açılı bir hastada açı kapanma atağını tetikleyebilir. Tedavi edilmemiş anatomik olarak dar açısı olan hastada vilazodon da dahil olmak üzere antidepresan kullanımından kaçınılmalıdır.

Hiponatremi
Klinik çalışmalarda Vilazodon tedavisinden kaynaklanan hiçbir hiponatremi vakası bildirilmemesine rağmen, SSRI'ler ve SNRI'ler ile tedavilerde hiponatremi geliştiği bildirilmiştir. Pek çok durumda, hiponatremi uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromunun (SIADH) bir sonucu olarak görünmektedir. Serum sodyumunun 110 mmol / L'den düşük olduğu vakalar bildirilmiştir.

Yaşlı hastalarda SSRI'larla hiponatremi gelişme riski daha fazla olabilir. Ayrıca, diüretik kullanan ya da sıvı hacmi azalmış olan hastalar daha büyük risk altında olabilirler. Semptomatik hiponatremi hastalarında ZİLADONE kesilmeli ve uygun tıbbi müdahale yapılmalıdır.

Hiponatreminin belirti ve semptomları arasında baş ağrısı, konsantre olma zorluğu, hafıza kaybı, konfüzyon, güçsüzlük ve düşmelere yol açabilecek dengesizlik sayılabilir. Daha ciddi ve / veya akut vakalarla ilişkili belirti ve semptomlar, halüsinasyon, senkop, nöbet, koma, solunum durması ve ölümdür.

Cinsel İşlev Bozukluğu
Vilazodon da dahil olmak üzere SSRI'ların kullanımı cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Erkek hastalarda, SSRI kullanımı boşalmada gecikme ya da başarısızlık, libidoda azalma ve erektil bozukluk ile sonuçlanabilir. Kadın hastalarda, SSRI kullanımı libidoda azalma ve orgazmda gecikme ya da hiç orgazm olamama ile sonuçlanabilir. Hekimin vilazodon tedavisine başlamadan önce ve özellikle tedavi sırasında cinsel işlevdeki değişiklikler hakkında bilgi almaları önemlidir, çünkü hastalar cinsel işlevlerindeki durumu kendiliğinden bildirmeyebilirler. Cinsel işlevdeki değişiklikleri değerlendirirken, cinsel semptomların altta yatan psikiyatrik bozukluk da dahil olmak üzere başka nedenleri olabileceğinden ayrıntılı bir öykü alınması (semptomların başlama zamanlaması dahil) önemlidir. Hastaların tedavi hakkında bilinçli kararlar vermeleri için uygun şekilde bilgilendirilmeleri önemlidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kötüye Kullanma ve Bağımlılık
Vilazodon, sistemli olarak hayvanlarda araştırılmış ve kötüye kullanım veya bağımlılık potansiyeli göstermemiştir. Vilazodon, insanlarda kötüye kullanma potansiyeli açısından

sistematik olarak çalışılmamış olmasına rağmen, klinik çalışmalarda ilaç arama davranışı için herhangi bir kanıt bulunamamıştır.

Bununla birlikte, klinik deneyime dayanarak, SSS üzerine etkili bir ilacın pazarlandığında ne kadar kötüye kullanılacağını tahmin etmek mümkün değildir. Sonuç olarak, doktorlar hastaları ilaç bağımlılığı öyküsü açısından dikkatlice değerlendirmeli ve bunları Vilazodonun kötüye kullanımı veya kötüye kullanımı belirtileri açısından gözlemleyerek bu tür hastaları yakından takip etmelidir (örneğin, tolerans geliştirme, ilaç alma davranışı, doz artışları vb.).

Tablo 2: Vilazodon ile Klinik Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri

Eşlik Eden İlaç Adı veya İlaç Sınıfı	**Klinik Gerekçe**	**Klinik öneri**
Monoamine Oksidaz İnhibitörleri (MAOİ)	MAOI'lerin ve Vilazodon içeren serotonerjik ilaçların birlikte kullanılması serotonin sendromu riskini artırır	Vilazodon, linezolid veya intravenöz metilen mavisi gibi MAOI'ler de dahil olmak üzere MAOI'leri alan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.3, Bölüm 4.4)
Diğer Serotonerjik İlaçlar	Vilazodon ve diğer serotonerjik ilaçlar (diğer SSRI'lar, SNRI'ler, triptanlar, trisiklik antidepresanlar, opioidler, lityum, buspiron, amfetaminler, triptofan ve St. John's Wort) dahil olmak üzere serotonerjik ilaçların birlikte kullanılması serotonin sendromu riskini artırır.	Hastaları, özellikle Vilazodon başlangıcında, serotonin sendromunun belirti ve semptomları açısından izleyin. Serotonin sendromu meydana gelirse, Vilazodon ve / veya eşlik eden serotonerjik ilaçların kesilmesini düşünün (bkz. Bölüm 4.4).
Antiplatelet Ajanlar ve Antikoagülanlar	Trombositlerin serotonin salınımı hemostazda önemli rol oynar. Bir antiplatelet ajanının veya antikoagulanın Vilazodon ile birlikte kullanılması, kanama riskini artırabilir.	Hastalara Vilazodon ve antiplatelet ajanları ve antikoagülanların birlikte kullanılması ile artan kanama riski hakkında bilgi verilmelidir. Warfarin alan hastalar için, Vilazodon başlatırken veya sonlandırırken uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Güçlü CYP3A4 İnhibitörleri (örneğin, itrakonazol, klaritromisin, vorikonazol)	Birlikte kullanılan Vilazodon ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımı, sadece Vilazodon kullanımına kıyasla vilazodon maruziyetini arttırdı.	Vilazodon dozu, güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanılmasıyla günde bir kez 20 mg'ı aşmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 5.2)

Güçlü CYP3A4 İndüktörler (örneğin, karbamazepin, fenitoin, rifampin)	Vilazodon ve güçlü CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımı, sadece Vilazodon kullanımına kıyasla vilazodon maruziyetini azaltmıştır.	Klinik cevaba dayanarak, 14 günden uzun süredir güçlü CYP3A4 indükleyicileri alan hastalarda 1 ila 2 hafta boyunca Vilazodon dozajının arttırılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 5.2).
Digoksin	Digoksin dar bir terapötik indekse sahiptir. Birlikte Vilazodon kullanımı, digoksin konsantrasyonlarını arttırır.	Vilazodon kullanımına başlamadan önce serum digoksin konsantrasyonlarını ölçün. İzlemeye devam edin ve gerekirse digoksin dozunu azaltın.

Santral Sinir Sistemi (SSS) üzerine etkili ilaçlar
Vilazodonun diğer SSS'nde etkili ilaçlarla kombine kullanımının oluşturacağı riskler sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Sonuç olarak, Vilazodon diğer SSS'nde etkili ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)
MAOI kullanmakta olan veya yakın zamanda MAOI kullanımı sonlandırılıp Vilazodona farmakolojik özellikleri açısından benzer olan antidepresan(lar) (örneğin SSRI'lara benzer) başlanan hastalarda veya bir MAOI başlatılmadan önce SSRI tedavisi sonlandırılmış hastalarda bazıları ciddi veya ölümcül olan advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Vilazodonu bir MAOI ile birlikte veya bir MAOI'yi durdurduktan veya başlattıktan sonraki 14 gün içinde reçete etmeyin (bkz. Bölüm 4.3).

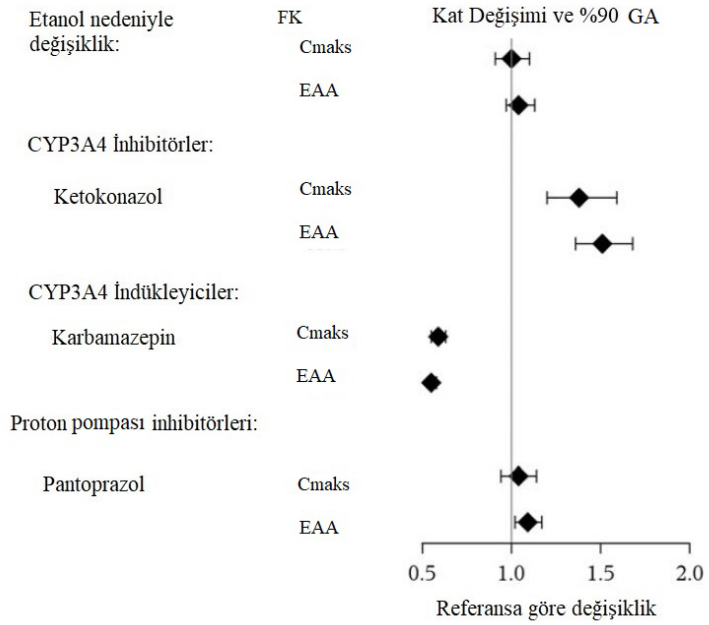
Serotonerjik İlaçlar
Vilazodonun etki mekanizması ve serotonin sendromu olarak da bilinen serotonin toksisitesi potansiyeli göz önüne alınarak, Vilazodon serotonerjik nörotransmitter sistemleri etkileyebilecek diğer ilaçlarla (örn. MAOI, SSRI'lar, SNRI'ler, triptan, buspirone, tramadol ve triptofan ürünleri vb.) birlikte kullanıldığında dikkatli olunması önerilir.

Hemostazı Etkileyen İlaçlar (örneğin, NSAİİ'ler, Aspirin ve Varfarin)
Trombositlerden serotonin salınımı hemostazda önemli rol oynar. Vaka kontrollü ve kohort tasarımlı epidemiyolojik çalışmalar, serotonin geri alımına müdahale eden psikotrop ilaçların kullanımı ile üst gastrointestinal kanama oluşumu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmalar aynı zamanda bir NSAİİ veya aspirin kullanımının bu kanama riskini artırabileceğini göstermiştir. SSRI'lar ve SNRI'lar warfarin birlikte kullanıldığında, kanama artışı da dahil olmak üzere, pıhtılaşma önleyici etkilerde değişiklikler bildirilmiştir. Varfarin kullanan hastalar, Vilazodon başlatıldığında veya kesildiğinde dikkatle izlenmelidir.

Vilazodonu Etkileyen Diğer İlaçlar İçin Potansiyel

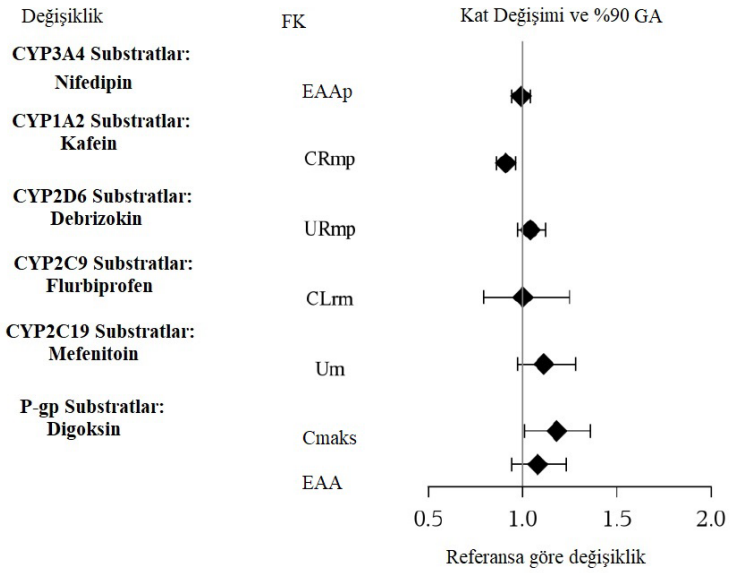
Şekil 1. Diğer ilaçların vilazodon farmakokinetiği üzerindeki etkisi



İn vitro çalışmalar CYP2C8 substratları hariç, vilazodonunun CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 veya 3A5 substratlarının metabolizmasını inhibe etmesi veya indüklemesinin muhtemel olmadığını göstermiştir. Vilazodon'un CYP2C8 aktivitesi üzerindeki etkisi *in vivo* olarak test edilmemiştir.

Aşağıdaki Şekil 2, vilazadonun diğer ilaçların *in vivo* farmakokinetiği üzerindeki etkisini içermektedir.

Şekil 2. Vilazodonun diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi



EAAp= nifedipinin eğri altında kalan alanı; CRpm=paraxanthineye karşı kafein in 8. saatte plazma konsantrasyon oranı; URmp= 4-OH-debrisoquine nin debrisoquine ye karşı üriner atılım oranı; CLrm=4'-OH-flurbiprofenin renal klerensi; Um=4'-OH-mephenytoin in idrarla

atılımı; C_{maks}=digoksinin maksimum plazma konsantrasyonu; EAA =digoksinin EAA değeri; P-gp=P-glycoprotein

CYP3A4 inhibitörleri
Vilazodon esas olarak CYP3A4 ile metabolize olur. Vilazodon ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin ketokonazol), birlikte kullanılması vilazodon plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %50 arttırabilir (bkz. Şekil 1).

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında, Vilazodon dozu 20 mg'a düşürülmelidir. Orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., Eritromisin) birlikte alındığında, Vilazodon dozu, tolere edilemeyen yan etkiler gelişen hastalarda 20 mg'a düşürülmelidir. Vilazodon ve zayıf CYP3A4 inhibitörleri (örn., Simetidin) birlikte verildiğinde, doz ayarlaması önerilmez.

CYP3A4 indükleyiciler
Vilazodon CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte kullanıldığında, vilazodon sistemik maruziyeti azalabilir. Bununla birlikte, CYP3A4 indükleyicilerin vilazodon plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Diğer CYP enzim inhibitörleri
Vilazodon CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında, vilazodonun plazma konsantrasyonlarının değişmesi beklenmez. Bu izoformlar, vilazodon metabolizmasındaki minör eliminasyon yollarıdır. *İn vitro* çalışmalar, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 ve CYP2E1'in vilazodon metabolizmasına çok düşük oranda katkı yaptıklarını göstermiştir.

Vilazodonun Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli
CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 veya CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçlar.
Vilazodonun CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 veya CYP2D6 substratlarıyla birlikte uygulandığında, CYP substratlarının konsantrasyonlarında klinik olarak önemli değişikliklere neden olması beklenmez. Sağlıklı deneklerdeki bir çalışma, Vilazodonun (8-10 gün boyunca 20 mg/gün), kafein (CYP1A2), flurbiprofen (CYP2C9), nifedipin (CYP3A4) veya debrisokinin (CYP2D6) farmakokinetiğine etkisinin olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde Vilazodon ile mefenitoin birlikte alındığında, hafif bir CYP2C19 indüksiyonunu düşündüren, mefentoin biyotransformasyonunda küçük bir (%11) artış gözlenmiştir. *İn vitro* çalışmalar, Vilazodonun orta derecede bir CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörü olduğunu göstermiştir.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen ilaçlar
Vilazodon ile bir CYP2C8 substratının birlikte uygulanması, diğer ilacın konsantrasyonunda bir artışa yol açabilir. *İn vitro* çalışmalar, Vilazodonun CYP2C8 substratlarının biyotransformasyonunu inhibe edebileceğini göstermektedir. Vilazodonun CYP2C8 aktivitesi üzerindeki etkisi *in vivo* olarak test edilmemiştir.

CYP izoformlarının indüksiyonu
Bir *in vitro* çalışmada Vilazodon, kültür ortamındaki insan hepatositlerinde CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 veya 3A5'i indüklememiştir. Vilazodonun kronik uygulanması, bu majör CYP izoformları tarafından gerçekleştirilen ilaçların metabolizmasını hızlandırmaz.

Plazma Proteinine Yüksek Bağımlı İlaçlar
Vilazodon ve diğer yüksek oranda protein bağlı ilaçlar arasındaki etkileşim değerlendirilmemiştir. Vilazodon, plazma proteinine yüksek derecede bağlı olduğundan, Vilazodonun, proteinlere yüksek oranda bağlanan başka bir ilacı alan hastaya verilmesi durumunda, o ilacın serbest konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon
Pediatrik hastalarda Vilazodon kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır; Bu nedenle, çocuk popülasyonunda Vilazodonun güvenliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Vilazodon, pediatrik hastalarda kullanım için onaylanmamıştır.
Bu gruptaki hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

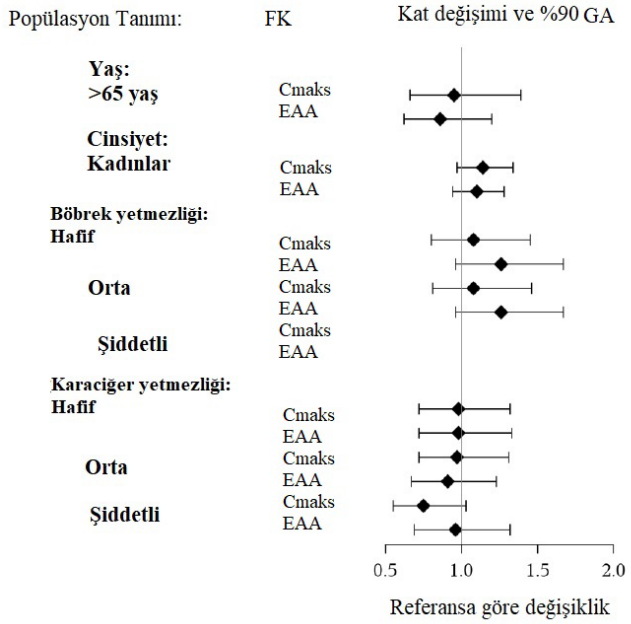
Geriyatrik hastalar
Yaşa göre doz ayarlaması önerilmez (bkz. Şekil 2). Yaşlılarda (> 65 yaş) ve genç (24-55 yaş) bireylerde tek dozlu (20 mg) bir farmakokinetik çalışmanın sonuçları, farmakokinetiğin genellikle iki yaş grubu arasında benzer olduğunu göstermiştir.
Vilazodonun klinik çalışmalarına, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirleyebilecek sayıda 65 yaş ve üstü hasta katılmamıştır. Vilzodon ile yapılan klinik çalışmalarda 3.007 hastanın 65'i (%2,2) 65 yaş veya üzerindeydi ve 378'i (%12,6) 55 ila 64 yaş arasındaydı. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi konservatif olmalıdır, genellikle doz aralığının alt ucundan başlayarak karaciğer, böbrek veya kardiyak fonksiyonun azaldığı, eşlik eden hastalıkların varlığı veya diğer ilaç tedavileri dikkate alınmalıdır.
Serotonerjik antidepresanlar, bu advers reaksiyon açısından daha büyük risk altında olabilecek yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı hiponatremi vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. Geriatrik ve genç hastalar arasında advers reaksiyonlar açısından başka bir fark gözlenmedi.

Karaciğer yetmezliği
Vilazodon öncelikle hepatik metabolizma tarafından elimine edilir. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliğinde, doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Şekil 3). Vilazodon, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).
Bu gruptaki hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği
Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde, doz ayarlaması gerekli değildir (aşağıdaki Şekil 3'e bakın) (bkz. Bölüm 4.2).
Bu gruptaki hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Cinsiyet
Vücut ağırlığına göre ayar yapıldıktan sonra, erkekler ve kadınlar arasındaki sistemik riskler benzerdir (bkz. Şekil 3).

Şekil 3. İntrinsik faktörlerin vilazodon farmakokinetiği üzerine etkisi



Yaşlı gönüllüler için gösterilen veriler (> 65 yaş) gençlere (24-55 yaş) göredir.
Kadın gönüllüler için gösterilen veriler erkek gönüllülere göredir.
Böbrek ve karaciğer yetmezliği için gösterilen veriler, sırasıyla normal böbrek ve karaciğer fonksiyonuna sahip deneklerle ilgilidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar doktorun tavsiye ettiği uygun doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Vilazodon'un 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

ZİLADONE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Risk özeti
Yayınlanmış gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, özellikle doğumdan önceki ay SSRI'lara maruz kalmanın, doğum sonu kanama riskinde 2 kattan daha az bir artışla ilişkili olduğu görülmüştür.
Gebelerde yeterli ve iyi kontrollü Vilazodon çalışması yoktur. Belirtilen popülasyon için majör doğum kusurları ve düşük riskinin arka plan riski bilinmemektedir. Bununla birlikte, ABD de genel majör doğum defekti popülasyonundaki arka plan riski %2-4, düşük ise klinik olarak tanımlanmış gebeliklerde %15-20'dir.

Hayvanlardaki üreme çalışmalarında, fareler ve tavşanlarda sırasıyla önerilen maksimum önerilen insan dozunun 48 ve 17 katına kadar dozlarda organogenez döneminde oral olarak vilazodon uygulaması, fetal vücut ağırlığı artışı ve gecikmiş iskelet ossifikasyonuyla sonuçlandı. Teratojenik etkiler gözlendi. Azalan fetal vücut ağırlığı ve gecikmiş iskelet ossifikasyonu sırasıyla sıçanlarda ve tavşanlarda maksimum önerilen insan dozunun 10 ila 4 katına kadar dozlarda gözlenmedi.

Hastalıkla ilişkili maternal ve / veya embriyo / fetal risk
Prospektif bir çalışmada, euthymic (doğal duygudurum) olan ve hamileliğin başında antidepresanlar alan majör depresif bozukluk öyküsü olan 201 gebe izlemiştir. Hamilelik sırasında antidepresanları kesen kadınların, antidepresanları sürdüren kadınlara göre daha fazla majör depresyon geçirme olasılığı vardı. Hamilelik ve doğum sonrası antidepresan ilaçlarla tedaviyi keserken ya da değiştirirken tedavi edilmeyen depresyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Fetal / Yenidoğan yan etkileri
Gebeliğin son dönemlerinde Vilazodon da dahil olmak üzere SSRI ve SNRI'lara maruz kalmak, uzun süre hastaneye yatış, solunum desteği ve tüp ile beslenme ve / veya yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu (YD-PPH) gibi yenidoğan komplikasyonları için artmış risk oluşturabilir. YD-PPH ve ilaç bırakma sendromu açısından gebeliğin üçüncü trimesterinde Vilazodona maruz kalan yenidoğanların izlenmesi önerilir.

Üçüncü Trimester Maruziyeti
Üçüncü trimesterde geç dönemde SSRI'lara veya serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerine (SNRI) maruz kalan yenidoğanlarda hastanede uzun süreli kalış, solunum desteği ihtiyacı ve tüp ile beslenmeyi gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir. Bu bulgular pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır. Bu tür komplikasyonlar doğumdan hemen sonra ortaya çıkabilir. Rapor edilen klinik bulgular arasında solunum sıkıntısı, siyanoz, apne, nöbetler, vücut sıcaklığında dengesizlik, beslenme zorluğu, kusma, hipoglisemi, hipotoni, hipertoni, hiperrefleksi, titreme, titreme, sinirlilik ve sürekli ağlama sayılabilir. Bu özellikler, SSRI'ların ve SNRI'lerin doğrudan toksik etkisiyle veya muhtemelen bir ilaç sonlandırma sendromuyla tutarlıdır. Bazı durumlarda, klinik tablo serotonin sendromu ile uyumlu idi.

Hamileliğin geç dönemlerinde SSRI'lara maruz kalma, YD-PPH için yüksek risk taşıyabilir. YD-PPH genel popülasyonda 1000 canlı doğumda 1-2'de görülür ve önemli neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

YD-PPH ile doğmuş 377 kadının yeni doğan bebeği ile sağlıklı doğan 836 kadının yenidoğan bebeğinin karşılaştırıldığı retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, 20. gebelik haftasından sonra antidepresan ilaçlara maruz kalmayan annelerden doğan bebeklere kıyasla SSRI'lere maruz kalan bebeklerde YD-PPH gelişme riski yaklaşık altı kat daha yüksekti.

1997-2005 yılları arasında İsveç'te doğan 831.324 bebekte yapılan bir çalışmada, SSRI'ların hasta tarafından bildirilen maternal kullanımıyla ilişkili olarak "erken gebelikte" PPHN risk oranı 2,4 (%95 GA 1,2-4,3) ve "Erken gebelikte" SSRI'ların hasta tarafından bildirilen maternal kullanımı ile ileriki gebeliklerde "doğum öncesi SSRI reçetesi" nin bir kombinasyonuyla ilişkili PPHN risk oranı 3,6 (%95 GA 1,2-8,3) olarak hesaplanmıştır.

Laktasyon dönemi

Vilazodon emziren dişi sıçanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Vilazodonun insanlarda laktasyon ve emzirme üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Vilazodon ile tedavi edilen kadınlarda emzirmek, yalnızca potansiyel yarar çocuğun potansiyel riskinden daha ağır basarsa dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Vilazodon, sıçanlarda bazı gelişimsel olumsuz etkilere neden olmuştur, ancak sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik etkisi görülmemiştir. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü Vilazodon çalışması yoktur. Gebe kadınlarda Vilazodon tedavisi uygulanırken, potansiyel faydaların tedavinin potansiyel risklerinden ağır basıp basmadığını dikkate alınmalıdır.

Organogenez döneminde gebe sıçanlara veya tavşanlara sırasıyla 200 ve 36 mg/kg/gün oral dozlarda vilazodon verildiğinde, teratojenik etki görülmemiştir. Bu dozlar mg/m^2 birimi olarak gözönüne alındığında 40 mg lık maksimum önerilen insan dozunun sırasıyla sıçanlar ve tavşanlarda 48 ve 17 katıdır. Fötal vücut ağırlığı artışı azalmış ve bu dozlarda hem sıçanlarda hem de tavşanlarda iskelet ossifikasyonu gecikmiştir; Bu etkiler, sıçanlarda maksimum önerilen insan dozunun 10 katına veya sıçanlarda maksimum önerilen insan dozunun 4 katına kadar gözlenmemiştir.

Vilazodon organojenez döneminde, maksimum önerilen insan dozunun 30 katı kadar olan oral dozda hamile sıçanlara uygulandığında, canlı doğan yavruların sayısı azalmıştır. Postnatal erken yavru ölümlerinde artış olmuştur ve hayatta kalan yavrular arasında vücut ağırlığında azalma, olgunlaşmanın gecikmesi ve erişkinlikte doğurganlığın azalması gözlenmiştir. Bu dozda bazı maternal toksisiteler tespit edilmiştir. Bu etkiler maksimum önerilen insan dozunun 6 katında görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Vilazodon tedavisinin araç-makine kullanma yeteneklerini olumsuz yönde etkilemeyeceğinden kesin olarak emin olana kadar, otomobiller de dahil olmak üzere tehlikeli makineleri kullanma konusunda hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Klinik Çalışmalar Deneyimi
Vilazodon ile tedavi edilen MDB hastalarında plasebo kontrollü çalışmalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar (sıklığı ≥%5 ve plasebonun en az iki katı): ishal, bulantı, kusma ve uykusuzluktur.

Vilazodonun güvenliği, 676 hasta-yıllık maruziyeti temsil eden, klinik çalışmalara katılan MDB tanısı alan 3.007 hastada (18-70 yaş) değerlendirilmiştir. Açık etiketli, 52 haftalık çalışmada, 599 hasta, günlük 40 mg doz ile toplam 348 hasta yılı olacak şekilde Vilazodon tedavisi aldı.

Bu bölümlerde sunulan bilgiler, majör depresif bozuklukta günlük 20 mg ve 40 mg Vilazodon çalışmalarından elde edilmiştir:

1) 1.266 Vilazodon ile tedavi edilen hasta dahil olmak üzere 2.233 hasta üzerinde dört plasebo kontrollü 8 ila 10 haftalık çalışma;
ve
2) açık etiketli, 52 haftalık, 599 hastada yapılan çalışmada vilazodon kullanıldı.

Bu çalışmalarda 7 gün boyunca günde 10 mg'lık bir titrasyon periyodunu, ardından 7 gün boyunca günde 20 mg veya 2 hafta boyunca günde 40 mg uygulanmıştır.
Bu klinik çalışmalarda Vilazodon gıdalarla birlikte uygulanmıştır.

Tedavinin kesilmesine neden olan advers reaksiyonlar
Bu çalışmalarda vilazodon ile tedavi edilen hastaların %7,3'ü, plasebo ile tedavi edilen hastaların %3,5'ine kıyasla advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi bıraktı. Plasebo kontrollü çalışmalarda vilazodon ile tedavi edilen hastaların en az %1'inde tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon bulantı (%1,4) idi.

Plasebo kontrollü MDB çalışmalarında yaygın advers reaksiyonlar
Tablo 3, plasebo kontrollü çalışmalarda Vilazodon ile tedavi edilen MDB hastalarının ≥%2'sinde (ve plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha büyük oranda) meydana gelen yaygın advers reaksiyonların insidansını göstermektedir. 20 mg ila 40 mg arasında doza bağlı herhangi bir advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Tablo 3: Vilazodon ile Tedavi Edilen Hastaların ≥%2 ve Plasebo ile Tedavi Edilen Hastalardan daha sıklıkla gözlenen Yaygın Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	**Vilazodon 20 mg/gün N = 288**	**Vilazodon 40 mg/gün N = 978**	**Plasebo N = 967**
Gastrointestinal hastalıklar			
Diyare	%26	%29	%10
Bulantı	%22	%24	%7
Ağız kuruluğu	%8	7	%5
Kusma	%4	%5	%2
Abdominal ağrı[1]	%7	%4	%3
Dispepsi	%2	%3	%2
Flatulans	%3	%3	%1
Gastroenterit	%1	%2	%1
Abdominal distansiyon	%2	%1	%1
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı[2]	%15	%14	%14
Başdönmesi	%6	%8	%5
Somnolans	%4	%5	%2
Parestezi	%1	%2	%1
Psikiyatrik hastalıklar			
Uykusuzluk	%7	%6	%2
Anormal rüyalar	%2	%3	%2
Huzursuzluk[3]	%2	%3	%1
Genel bozukluklar uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk	%4	%3	%3
Kardiyak hastalıklar			

Çarpıntı	%1	%2	<%1
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Artralji	%2	%2	%2
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
İştah artışı	%1	%3	%1
Araştırmalar			
Kilo artışı	%1	%1	%1

1 Karında rahatsızlık, üst karın ağrısı üst ve karın ağrısı içerir.

2 Baş ağrısı ve tansiyon baş ağrısı içerir.

3 Huzursuzluk, akatizi ve huzursuz bacak sendromu dahildir.

Cinsel advers reaksiyonlar Tablo 4'te verilmiştir.

Cinsel advers reaksiyonlar

Tablo 4, plasebo kontrollü Major Depresif Bozukluk çalışmalarında en yaygın cinsel advers reaksiyonları göstermektedir.

Tablo 4: Cinsel Advers Reaksiyonlar: Plasebo-Kontrollü Çalışmalarda Oranlar

	Erkekler			**Kadınlar**		
	Plasebo N=416	**Vilazodon 20 mg/gün N=122**	**Vilazodon 40 mg/gün N=417**	**Plasebo N=551**	**Vilazodon 20 mg/gün N=166**	**Vilazodon 40 mg/gün N=561**
Anormal orgazm*	<%1	%2	%2	0	%1	%1
Erektil disfonksiyon	%1	%0	%3	-	-	-
Libido azalması	>%1	%3	%4	<%1	%2	%2
Ejakülasyon bozuklukları	%0	%1	%2	-	-	-

- Uygun değil

*Anorgazmiyi içerir

Klinik çalışmalarda, vilazodon tedavisinden sonra aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: panik atak

Sinir sistemi hastalıklar

Yaygın: Sedasyon, migren

Yaygın olmayan: Disguzi (tad alma bozukluğu)

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görme, göz kuruluğu
Yaygın olmayan: Katarakt

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Ventriküler ekstrasistoller.

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın: Hiperhidroz, gece terlemeleri

Pazarlama Sonrası Deneyim
Vilazodonun onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden bunların sıklığını tahmin etmek veya ilaca maruz kalmayla nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Piyasaya sürülmesinden bu yana alınan ve yukarıda listelenmeyen, vilazodon ile geçici olarak ilişkili advers reaksiyonların raporları aşağıdakileri içermektedir:

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları: Uyku felci

Psikiyatrik hastalıklar: halüsinasyonlar, intihar girişimi, intihar düşüncesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Döküntü, yaygın döküntü, ürtiker, ilaç döküntüsü

Gastrointestinal hastalıklar: Akut pankreatit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Anosmi, hiposmi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Vilazodon ile insanlarda doz aşımı konusunda klinik deneyim sınırlıdır. Dört hastada ve 1 hastanın çocuğunda Vilazodon ile doz aşımı gerçekleşmiş; tüm vakalar tedavi edilmiştir. Klinik çalışmalar sırasında, 200-280 mg dozlarında Vilazodon doz aşımı ile ilişkili advers reaksiyonlar olarak serotonin sendromu, uyuşukluk, huzursuzluk, halüsinasyonlar ve oryantasyon bozukluğu gözlenmiştir.

Vilazodon için spesifik bir antidot bilinmemektedir. Doz aşımı durumunda, yakın tıbbi gözetim ve izleme dahil olmak üzere destekleyici tedavi sağlanmalıdır. Tedavi, herhangi bir ilacın doz aşımı doz yönetiminde kullanılan genel uygulamalardan oluşmalıdır. Birden fazla ilaç ile doz aşımı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Yeterli bir hava yolu, oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Kalp ritmi ve yaşamsal belirtiler izlenmalidir. Genel destekleyici ve semptomatik önlemlerin alınması da önerilir. Gerekirse, uygun hava yolu korumasına sahip büyük delikli orogastrik tüp ile gastrik lavaj düşünülebilir. Vilazodonun diyaliz ile vücuttan

uzaklaştırılması konusunda çalışma yapılmamıştır; Bununla birlikte, yüksek dağılım hacimine sahip olması, vilazodonun plazma konsantrasyonunun azaltılmasında diyalizin etkili olmayacağını göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar, diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06AX24

Etki mekanizması
Vilazodonun antidepresan etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak etkisinin serotonin geri alımının seçici inhibisyonu ile SSS'deki serotonerjik aktivitenin arttırılması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Vilazodon ayrıca serotonerjik 5-HT1A reseptörlerinin de parsiyel agonistidir; Bununla birlikte, bu etkisinin serotonerjik iletime ilişkin net sonucu ve vilazodonun antidepresan etkisindeki rolü bilinmemektedir.

Vilazodon serotonin geri alım bölgesine yüksek afinite ile bağlanır (Ki = 0,1 nM), ancak norepinefrin (Ki = 56 nM) veya dopamin (Ki = 37 nM) gerialım bölgelerine afinitesi çok düşüktür. Vilazodon, serotoninin gerialımını güçlü ve seçici bir şekilde önler (IC50 = 1,6 nM). Vilazodon ayrıca, 5-HT1A reseptörlerine yüksek afinite ile seçici olarak (IC50 = 2,1 nM) bağlanır ve bir 5-HT1A reseptör parsiyel agonisti olarak etki gösterir.

Kapsamlı QT Çalışması:
Vilazodon ile tedavi QTc aralığını uzatmamıştır.
Vilazodonun (20, 40, 60 ve 80 mg) QTc aralığı üzerindeki etkisi, 157 sağlıklı denekte randomize, plasebo-kontrollü ve aktif-kontrollü (moksifloksasin 400 mg), paralel-grup şeklinde dizayn edilmiş kapsamlı QTc çalışmasında değerlendirildi. Çalışma küçük etkileri saptayacak şekilde tasarlanmıştır.

En geniş plasebo-ayarlanmış, başlangıçta düzeltilmiş QTc aralığı için, %90 güven aralığının üst sınırı, bireysel düzeltme yöntemine (QTcI) dayalı olarak 10 msn'nin altındaydı. Bu değer klinik olarak anlamlı eşiğin altındadır. Bununla birlikte, 80 mg'ın yüksek klinik dozlama durumunu temsil etmesi için yeterli olup olmadığı bilinmemektedir.

Klinik deneyim
Vilazodonun majör depresif bozukluğun tedavisindeki etkinliği, MDB için (DSM-IV-TR kriterlerini karşılayan yetişkin (18-70 yaş arası) poliklinik hastalarında 2 ayrı 8-hafta süren çok merkezli, randomize, çift-kör klinik çalışmada gösterilmiştir.

Üç tane 8 haftalık çalışma, Vilazodon 40 mg'ın (Çalışmalar 1-3) etkinliğini değerlendirdi ve bir 10 haftalık çalışma (Çalışma 4), Vilazodon 20 mg ve 40 mg'nın etkinliğini değerlendirdi (bakınız Tablo 5). Bu çalışmalarda, hastalar günde bir kez 20 mg veya 40 mg veya plaseboya randomize edildiler.

Hastalar ya 1 hafta boyunca günlük 20 mg dozda veya 2 haftadan fazla günde bir kez Vilazodon 40 mg dozda titre edildi (tok karna). Vilazodon, her iki doz için Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) toplam puanında başlangıçtan son haftaya kadar ölçülen depresif semptomların iyileştirilmesinde plaseboya üstündü.

MADRS, depresif belirtilerin ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan on maddelik, klinisyen dereceli bir skaladır. MADRS skorları 0 ile 60 arasında değişmekte olup, yüksek skorlar daha şiddetli depresyonu göstermektedir.

Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) 3. ve 4. çalışmalarda değerlendirildi. Vilazodon 20 mg ve 40 mg CGI-S puanı plaseboya göre üstünlük gösterdi.

Tablo 5. Primer Etkinlik Son Noktalarına İlişkin Sonuçların Özeti – MADRS Total Skoru

Çalışma numarası	Tedavi grubu	Hasta sayısı[a]	Ortalama başlangıç skoru (SD)	LS Mean Başlangıçtan ortalama değişim (SE)	Plasebo-çıkarılmış Fark [b](%95 GA)
Çalışma 1	Vilazodon 40mg/gün	198	30,8 (3,90)	-12,9 (0,77)	-3,2 (-5,2, -1,3)
	Plasebo	199	30,7 (3,93)	-9,6 (0,76)	
Çalışma 2	Vilazodon 40 mg/gün	231	31,9 (3,50)	-13,3 (0,90)	-2,5 (-4,4, -0,6)
	Plasebo	232	32,0 (3,63)	-10,8 (0,90)	
Çalışma 3	Vilazodon 40 mg/gün	253	30,7 (3,3)	-16,1 (0,64)	-5,1 (-6,9, -3,3)
	Plasebo	252	30,9 (3,3)	-11,0 (0,65)	
Çalışma 4	Vilazodon 20 mg/gün*	288	31,3 (3,5)	-17,3 (0,63)	-2,6 (-4,3, -0,8)
	Vilazodon 40 mg/gün*	284	31,2 (3,8)	-17,6 (0,65)	-2,8 (-4,6, -1,1)
	Plasebo	281	31,4 (3,8)	-14,8 (0,62)	

SD = standard sapma; SE = standard hatar; LS Mean = en küçük kareler ortalaması; GA=güven aralığı
[a] Çalışma ilacı alan ve bazal ve bazal sonrası MADRS değerlendirmeleri olan hastalara dayanarak
[b] fark (ilaç eksi plasebo) en az kareli ortalama taban çizgisinden uç noktaya değişim
* Tüm Vilazodon tedavi dozu grupları, çoğunluğa ayarlandıktan sonra plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı kaldı.

Temel demografik bilgiler genel olarak tüm tedavi gruplarında benzerdi. Nüfus alt grupları yaşa (65 yaşın üzerinde çok az sayıda hasta vardı), cinsiyete ve ırka göre incelendiğinde aralarında herhangi bir belirgin farklılık bulunmadı.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Vilazodon aktivitesi esas olarak ana ilaca bağlıdır. Vilazodonun farmakokinetiği (5 mg - 80 mg) doz orantılıdır. Vilazodonun birikimi, tek doz verilerinden tahmin edilebilir, doza göre değişmez ve kan seviyeleri yaklaşık 3 günde kararlı duruma ulaşılır.
Vilazodonun eliminasyonu esas olarak hepatik metabolizma yolu iledir.
Yaklaşık 25 saatlik bir terminal yarı ömre sahiptir.
Kararlı durumda, tok karna günlük Vilazodon 40 mg dozundan sonra, ortalama C_{maks} değeri 156 ng / mL'dir ve ortalama EAA (0-24 saat) değeri 1645 ng s / mL'dir.

Emilim:
Vilazodonun doruk konsantrasyonu, uygulamadan ortalama 4-5 saat (T_{maks}) sonra oluşur ve yaklaşık 25 saatlik bir terminal yarı ömrü ile azalır.

Vilazodonun mutlak biyoyararlanımı gıdalarla birlikte alındığında %72'dir. Vilazodonun gıda ile verilmesi (yüksek yağlı veya hafif öğün) oral biyoyararlanımı arttırır (C_{maks} yaklaşık %147-160, EAA yaklaşık %64-85 artmıştır).

Vilazodonun etanol veya proton pompası inhibitörü (pantoprazol) ile birlikte uygulanması, vilazodon absorpsiyon hızını ve miktarını etkilememiştir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, Şekil 1). Ayrıca, vilazodonun ne T_{maks} ne de terminal eliminasyon hızı, pantoprazol veya etanol ile birlikte uygulandığında değişmemiştir. Oral alımdan sonraki 7 saat içinde kusma olursa, emilim yaklaşık %25 oranında azalır; ancak dozun yenilenmesine gerek yoktur.

Dağılım:
Vilazodon vücutta yaygın olarak dağılır ve yaklaşık %96-99 oranında proteine bağlanır.
Proteinlere yüksek oranda bağlanan başka bir ilacı alan bir hastaya vilazodon uygulanması, vilazodon plazma proteinine yüksek oranda bağlandığından diğer ilacın serbest konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Vilazodon ile proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlar arasındaki etkileşim değerlendirilmemiştir.

Biyotransformasyon:
Vilazodon, hem CYP yolağı ile hem de CYP olmayan yolaklar üzerinden (muhtemelen karboksilesteraz yoluyla) metabolize edilir. CYP yolakları arasında CYP3A4 metabolizmasından esas olarak sorumlu olan enzimdir, CYP2C19 ve CYP2D6 daha düşük oranda metabolizmasından sorumludurlar.

Eliminasyon:
Uygulanan dozun sadece %1 i idrarda ve %2'si dışkıda değişmemiş vilazodon olarak atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Vilazodon'un (5 mg ila 80 mg arasında) farmakokinetiği dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği, hastalarda vilazodonun görünür klerensini etkilememiştir.

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği, hastalarda vilazodonun görünür klerensini etkilememiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Karsinogenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu
Karsinojenez
B6C3F1 farelerine ve Wistar sıçanlarına 2 yıl boyunca sırasıyla 135 ve 150 mg / kg / gün oral vilazodon dozlarının verildiği karsinogenez çalışmaları yapılmıştır. Bu dozlar, maksimum önerilen insan dozu 40 mg'ın mg/m^2 bazında sırasıyla, yaklaşık 16,5 ve 36 katıdır. Farelerde,

hepatoselüler karsinom insidansı, erkeklerde maksimum önerilen insan dozunun 16,5 katında artmıştır; bu bulgu maksimum önerilen insan dozunun 5,5 katında gözlenmemiştir. Malign meme bezi tümörlerinin görülme sıklığı, dişi hayvanlarda maksimum önerilen insan dozunun 5,5 ve 16,5 katında sayısal olarak artmıştır, bu artış maksimum önerilen insan dozunun 16,5 katında istatistiksel olarak anlamlıdır; bu bulgu maksimum önerilen insan dozunun 1,8 katında gözlenmemiştir. Yükselmiş prolaktin düzeyleri, maksimum önerilen insan dozunun 5,5 ve 33 katı doz uygulanan 2 haftalık bir vilazodon çalışmasında gözlendi. Prolaktin seviyelerindeki artışların, kemirgenlerde meme tümörlerine neden olduğu bilinmektedir. Sıçan çalışmasında vilazodon, her iki cinsiyette maksimum önerilen insan dozunun 36 katına kadar dozlarda kanserojen etki göstermemiştir.

Mutajenez
Vilazodon, *in vitro* bakteriyel reverse mutasyon analizinde mutajenik değildi (Ames testi). Vilazodon, *in vitro* V79/HGRPT memeli hücresi forward mutasyon analizinde negatifti. Vilazodon iki *in vitro* memeli hücresi kromozom aberasyon analizinde klastojenik etki oluşturmuştur. Bununla birlikte, vilazodon, hem *in vivo* sıçan kemik iliği kromozom aberasyon analizinde hem de bir mikronükleus testinde klastojenik aktivite açısından negatifti. Vilazodon ayrıca sıçanlarda *in vivo/in vitro* programlanmamış DNA sentez (Unscheduled DNA Synthesis, UDS) analizinde negatifti.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlara mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozu 40 mg'ın 30 katına eşdeğer seviyede 125 mg/kg dozda vilazodon uygulandığında, dişilerin doğurganlığı üzerinde hiçbir etkisi olmazken, erkek fertiltesinde azalmaya neden olmuştur. Maksimum önerilen insan dozu nun 6 katında erkek fertilitesinde bozulma gözlenmemiştir.

Jüvenil Hayvan Toksisite Verileri
Bir jüvenil hayvan çalışmasında, erkek ve dişi sıçanlara, doğum sonrası 21 ila 90. günden başlayarak vilazodon (10, 50 ve 200 mg/kg/gün) verilmiştir. 50 mg/kg/gün dozu uygulanan dişi sıçanlarda vajinal açıklığa ulaşma yaşında (yani cinsel olgunlaşma) gecikme gözlendi; Olumsuz Etki Gözlenmeyen Düzeyi (NOAEL) 10 mg/kg/gün idi. Bu NOAEL, pediatride test edilen maksimum dozda (30 mg) ölçülenlere benzer EAA seviyelerinde idi. Hem ilaç tedavisi hem de iyileşme dönemlerinde 200 mg/kg'da erkek hayvanlarda ve 50 mg/kg'da dişi hayvanlarda advers davranışsal etkiler (akustik irkilme testinde alışkanlık eksikliği) gözlendi. Bu bulgu için NOAEL, erkekler için 50 mg/kg ve dişiler için 10 mg/kg idi; bu pediyatrik hastalarda test edilen maksimum doza göre daha yüksek (erkekler hayvanlar) veya benzer (dişi hayvanlar) EAA seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Dişi sıçanlarda 200 mg/kg'da kontrol grubuna kıyasla femur mineral yoğunluğunda %8'lik bir azalma gözlendi. Bu bulgu için NOAEL 50 mg/kg'dır ve bu, pediatride test edilen maksimum dozda ölçülenlerden daha yüksek bir EAA seviyesi ile ilişkilidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Hidroksi propil selüloz- SL
Mannitol Parteck Delta M
Poliplasdon Ultra
Mikrokristalin selüloz PH 102
Kolloidal silika 200 susuz
Magnezyum stearat

Opadry II Blue 85F205128 (Polivinil alkol, titanyum dioksit, makrogol/PEG, talk, FD&C Blue#1/Brilliant Blue FCF Alüminyum Lak))

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC/Al blister
Kutuda, 30 film kaplı tabletlik ambalajlarda bulunur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ
NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
34768 Ümraniye İSTANBUL / TÜRKİYE
Tel: +90 (216) 633 60 00
Fax: +90 (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI
2023/328

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 23.08.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-