

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENFECTO XR 150 mg Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Venlafaksin hidroklorür 169.740 mg (150.00 mg Venlafaksin'e eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Şeker kürecikleri 202.600 mg

Gün batımı sarısı (E 110) %0.0022

Sodyum lauril sülfat %0.08

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Uzatılmış salımlı kapsül

Sarımsı kahverengi kapağı ve renksiz, transparan gövdeye sahip sert jelatin kapsüller içerisinde beyaz-beyazımsı pelletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VENFECTO XR,

- Her tür depresyon tedavisinde,
 - Depresyonun nüksünün ve yeni hikayelerin engellenmesinde,
 - Depresyona eşlik eden anksiyete tedavisinde
 - Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tedavisinde,
 - Sosyal fobi tedavisinde
 - Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğun tedavisinde
- endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji :

Her tür depresyon tedavisinde, depresyon nüksünün ve yeni episodların engellenmesinde, depresyona eşlik eden anksiyete tedavisinde, yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde ve sosyal fobi tedavisinde tavsiye edilen doz; günde bir kez 75 mg'dır. Bazı hastalarda 75 mg/gün'lük tedavi dozuna çıkmadan önce, hastaların tedaviye uyum sağlayabilmesi için 4-7 gün süreyle 37,5 mg/gün'lük dozla tedaviye başlanabilir. Gerekirse doz günde bir kez 150 mg VENFECTO XR'ye yükseltilebilir. Gerekli durumlarda doz, günde bir kez 375 mg'a kadar yükseltilebilir. Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır, ancak 4 günden kısa aralıklarla yapılmamalıdır.

Panik bozukluğun tedavisinde tavsiye edilen doz, günde bir kez 75 mg VENFECTO XR'dir. Panik bozukluğu tedavisine ilk 4-7 gün, günde bir kez venlafaksin 37.5 mg alınarak başlanmalı ve daha sonraki günlerde günde bir kez 75 mg VENFECTO XR ile devam edilmelidir. Panik bozukluğu tedavisi için gerekli durumlarda doz günde bir kez 225 mg'a kadar yükseltilebilir. Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır, ancak 4 günden kısa aralıklarla yapılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

VENFECTO XR'nin hergün yaklaşık aynı saatlerde olmak üzere, günde bir kez ve yemeklerle birlikte alınması tavsiye edilir.

Venlafaksin tablet ile tedavi edilmekte olan hastalar, en yakın eşdeğer doz (mg/gün) ile VENFECTO XR kapsüle geçebilirler. Ancak kişisel doz ayarlaması gerekli olabilir.

Uygulama Şekli :

Her kapsül bir miktar sıvı ile birlikte, bölünmeden, ezilmeden çiğnenmeden ve suya konulmadan, bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastaların düşük dozda venlafaksin almaları gerekir.

Glomerüler filtrasyon hızı 10-70 ml/dakika olan hastalarda venlafaksin toplam günlük dozu %25-50 oranında azaltılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında venlafaksin toplam günlük dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Diyaliz sırasında venlafaksin uygulanmamalıdır.

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda venlafaksin toplam günlük dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Bazı hastalar için %50'den fazla doz azaltılması uygun olabilir.

Pediyatrik popülasyon: 18 yaşın altındaki çocuklarda venlafaksin kullanımına bağlı yeterli deneyim yoktur.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda, yalnızca yaşlarından dolayı mutad dozda ayarlama yapılması tavsiye edilmez. Ancak diğer tedavilerde olduğu gibi, yaşlı hastalarda venlafaksin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

İdame tedavisi: Depresyonun nüksünün ve yeni episodların engellenmesi için gerekli doz, başlangıç tedavisinde olduğu gibi günde bir kez 75 mg VENFECTO XR'dir.

Venlafaksin her hastadaki uzun dönem yararı, periyodik olarak değerlendirilmelidir. Akut majör depresyon vakalarının, genellikle birkaç ay veya daha uzun süre ile farmakolojik tedavi gerektirdiği kabul edilmektedir. Venlafaksin depresyon tedavisinde uzun süreli (12 aya kadar) etkinliği gösterilmiştir. Anksiyete, sosyal fobi ve panik bozukluğu tedavisinde ise 6 aya kadar etkinliği gösterilmiştir.

Venlafaksin tedavisi kesilirken, dozun kademeli olarak azaltılması tavsiye edilir. Altı haftadan uzun süre venlafaksin kullanan hastalarda dozun kademeli olarak düşürülmesi için, en az 2

haftalık bir periyod tavsiye edilir. Dozun kademeli olarak düşürülmesi için gereken periyod; doza, tedavi süresine ve hastaya bağlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Venlafaksine veya içerisindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Mono amin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanımı kontrendikedir. MAOI tedavisinin kesilmesinden sonra en az 14 gün geçmeden venlafaksin tedavisine başlanmamalıdır. Herhangi bir MAOI kullanımına başlamadan en az 7 gün önce venlafaksin kullanımına son verilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar, düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma, azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir. VENFECTO XR'nin söz konusu yaş gruplarından çocuklarda kullanılması önerilmez.

MAOI kullanımının kesilmesinin hemen ardından venlafaksin XR kullanımına başlanması ve venlafaksin XR kullanımının kesilmesini takiben hemen MAO inhibitörleri kullanımına başlanması ile bazıları ciddi olan advers reaksiyonlar bildirilmiştir. MAO inhibitörleri ve venlafaksine benzer farmakolojik özellikleri olan diğer antidepresanlarla birlikte veya ardarda kullanım ile malign nöroleptik sendroma benzer tremor, bulantı, kusma, miyoklonus, aşırı terleme, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, konvülsiyon ve aynı zamanda hipertermi ve bazen fatal etkileşim reaksiyonları bildirilmiştir. MAO inhibitörleri kullanımının kesilmesi ile venlafaksin tedavisine başlanması arasındaki zaman aralığıyla ilgili yukarıda bahsedilen öneriler, irreversible MAO inhibitörleri düşünülerek yapılmıştır. Reversible MAOI inhibitörü olan moklobemid kullanımının kesilmesi ve venlafaksin tedavisine başlanması arasında geçmesi gereken zaman 14 günden az olabilir. Ancak, MAOI ile ilgili yukarıda bahsedilen advers reaksiyonların riskinden dolayı moklobemidden venlafaksin tedavisine geçerken yeterli bir zaman aralığı verilmesi sağlanmalıdır. Moklobemidin farmakolojik özellikleri ve hastanın kişisel değerlendirilmesi göz önünde tutularak uygun bir arındırma dönemi uygulanmalıdır. MAOI ile selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya trisiklik antidepresanların birlikte kullanılması ile de benzer etkileşim ve advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Venlafaksin ile tedavi edilen hastalar klinik kötüleşme ve intihara yatkınlık bakımından, özellikle tedavinin başlangıcında veya herhangi bir doz değişikliği durumunda yakından izlenmelidir.

Santral sinir sistemi üzerinde etkisi olan tüm ilaçlarda olduğu gibi, hastalar venlafaksin kullanırken alkol almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

İntihar riski özellikle depresif hastalarda düşünülmelidir ve doz aşımı riskini azaltmak için tedaviye düşük dozlarla başlanmalıdır.

Venlafaksin tedavisi ile konvülsiyonlar görülebilir. Diğer tüm antidepresanlarda olduğu gibi, daha önce konvülsiyon geçirmiş hastalarda venlafaksin XR kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hastalar kızarıklık, ürtiker veya benzer bir alerjik reaksiyon gördüklerinde doktorlarına başvurmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Yaşlı hastalarda, diüretik kullanan hastalarda, dehidrate veya sıvı kaybı olan hastalarda venlafaksin kullanımı ile hiponatremi ve/veya uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) görülebilir.

Özellikle madde kötüye kullanımı veya bağımlılık öyküsü olan hastalarda suistimal riski vardır. Bu nedenle; tolerans gelişimi, doz artırımı veya ilaç alışkanlığı gibi venlafaksinin yanlış ve kötüye kullanım belirtileri açısından, venlafaksin kullanan hastalar yakından izlenmelidir.

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

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır. Kadınlarda Torsades de Pointes oluşma riski erkeklerden daha fazla olabilir.

SSRI'lar ile birlikte kullanıldığında nadiren de olsa seratonin sendromu bildirilmiştir. Bu nedenle venlafaksin SSRI'lar ile birlikte kombine olarak klinik açıdan endike ve uzman tarafından önerilmediği takdirde kullanılmamalıdır.

Venlafaksin kullanımı ile birlikte midriyazis görülebilir; bu nedenle intra-oküler basıncı yüksek olan hastalar veya dar açılı glokomlu hastalar yakından takip edilmelidir.

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

Venlafaksin alan hastalarda deri ve mukoza kanaması riski artabilir. Diğer seratonin-geri alım inhibitörleri gibi venlafaksin bu bölgelerde kanamaya eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Plasebo-kontrollü çalışmalarda en az 3 ay boyunca venlafaksin ile tedavi gören hastaların %5.3'ünde serum kolesterol düzeylerinde klinik açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir. Uzun süreli tedavi sırasında serum kolesterol düzeyleri ölçülmelidir.

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

Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi (örneğin glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum lauril sülfat çok az miktarda bulunduğu için, sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Gün batımı sarısı (E 110) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MAOI :Venlafaksinın monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Uyarılar/Önlemler ve Kontrendikasyonlar).

Seratonerjik ilaçlar:

Venlafaksinın bilinen etki mekanizmasına ve serotonin sendromu potansiyeline dayanarak, serotonerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyebilecek başka ilaçlarla (triptan, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya lityum) beraber venlafaksin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Lityum:

Yapılan çalışmalarda venlafaksin ile lityum veya diazepam'ın birlikte kullanılmasının, farmakokinetik etkileşime neden olmadığı gösterilmiştir (santral sinir sistemi üzerinde etkisi olan ilaçlarla ilgili üstteki paragrafa bakınız).

İmipramin/desipramin:

Venlafaksin imipramin ve 2-OH-imipraminin farmakokinetiğini etkilemez. Ancak, venlafaksin ile beraber alındığında desipraminin EAA, C_{maks} ve C_{min} değerlerinde yaklaşık % 35'lik bir artış gözlenir. 2-OH-desipraminin EAA değerleri ise 2.5 – 4.5 kat artar. İmipramin, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin (ODV) farmakokinetiğini etkilemez.

Haloperidol:

Venlafaksin ile birlikte 2 mg tek doz haloperidol kullanılması sonucunda haloperidol'ün renal klirensini %42 azalmasına, EAA'nın %70 ve C_{maks} 'ının % 88 artmasına neden olmuştur. Eliminasyon yarı-ömrü değişmeden kalmıştır.

Diazepam:

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

Alkol:

Sağlıklı gönüllülere venlafaksinın etanol ile birlikte verilmesi (günde bir kez 0.5 g/kg) ile venlafaksinın, metabolitinin ve etanolün farmakokinetik profilleri değişmemiştir.

Venlafaksinın etanolün mental ve motor davranışlara verdiği zararı artırmadığı gözlenmiştir. Bütün santral sinir sistemi ilaçlarında olduğu gibi, hastalar venlafaksin kullanırken alkol almamaları konusunda uyarılmalıdır.

Simetidin :

Simetidin venlafaksinın ilk geçiş metabolizmasını inhibe etmektedir fakat ODV'nin oluşması ve eliminasyonu üzerinde önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Simetidin ile birlikte venlafaksin kullanımında doz ayarlanmasına gerek yoktur. Yaşlı hastalar veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Sitokrom P450 izoenzimleriye metabolize olan ilaçlar :

In vitro ve in vivo çalışmalar venlafaksin aktif metaboliti, ODV'ye birçok antidepresan ilacın metabolizmasında görülen genetik polimorfizmden sorumlu izoenzim CYP2D6 tarafından metabolize olduğunu göstermiştir. Bu nedenle CYP2D6 tarafından venlafaksin metabolizmasını venlafaksin ODV'ye dönüşümünü inhibe eden ilaçlar ile potansiyel bir etkileşim vardır, sonucunda venlafaksin plazma konsantrasyonu artar ve aktif metabolitin konsantrasyonu düşer. CYP2D6 inhibitörleri örneğin kinidinin bunu yapması beklenir ancak bu etkinin genetik olarak CYP2D6 zayıf metabolize edicilerde görülen ile benzer olması beklenir

Ketokonazol:

Ketokonazol ile CYP2D6'nın zayıf ve güçlü metabolizörlerinde yapılan bir farmakokinetik çalışmada, deneklerin çoğunda ketokonazol alımını takiben hem venlafaksin hem de O-desmetilvenlafaksin plazma konsantrasyonlarının arttırdığı gözlenmiştir.

Sitokrom P450 izoenzimleriyle metabolize olan diğer ilaçlar üzerinde venlafaksin etkisi:

Çalışmalar venlafaksin CYP2D6'nın zayıf inhibitörü olduğunu göstermiştir. Venlafaksin CYP1A2, CYP2C9 veya CYP3A4'ü inhibe etmez.

Bu durum aşağıda yer alan ilaçlar ile yapılan in vivo çalışmalarla teyit edilmiştir : alprazolam (CYP3A4), kafein (CYP1A2), karbamazepin (CYP3A4) ve diazepam (CYP3A4 ve CYP2C19).

Metoprolol:

Metoprolol, venlafaksin ve o-desmetilvenlafaksin farmakokinetiğini etkilemez.

Varfarin:

Venlafaksin ile birlikte varfarin kullanımı sonucunda, varfarinin PT veya INR artışı gibi antikoagülan etkilerini potansiyelize ettiği bildirilmiştir.

İndinavir:

İndinavir, venlafaksin ve o-desmetilvenlafaksin farmakokinetiğini etkilemez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar:

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

Venlafaksin diğer antidepresanlar veya elektrokonvulsif tedavi ile birlikte kullanımını değerlendiren yeterli klinik çalışmalar mevcut değildir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

Venlafaksin'in 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. VENFECTO XR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Venlafaksinın güvenirliliği gebelerde kanıtlanmamıştır.

Gebelik Dönemi :

Eğer venlafaksin doğuma kadar veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, yeni doğan bebekte kesilme belirtileri görülebilir. Üçüncü trimesterin sonlarına doğru venlafaksine maruz kalan bebeklerde solunum desteği gerektiren veya hastanede daha uzun süre kalmayı gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

Laktasyon Dönemi :

Venlafaksin ve o-desmetilvenlafaksin anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Bu yüzden laktasyon döneminde venlafaksin tedavisi kesilmeli veya emzirmekten vazgeçilmelidir.

Üreme Yeteneği (Fertilite):

Şıçanlarda yapılan üreme ve fertilizasyon çalışmalarında insanlar için önerilen günlük maksimum dozun 2 katına kadar alınan oral dozlarda erkek ve dişi fertilitesi üzerinde azalma görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Venlafaksin sağlıklı gönüllülerde psikomotor, bilişsel veya kompleks davranış performansını etkilememiştir. Ancak; psikoaktif ilaçlar düşünme, karar verme ve motor becerileri etkileyebileceğinden, hastalar araç ve diğer tehlikeli makineleri kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Venlafaksin kullanımı ile sıklıkla gözlenen yan etkiler; bulantı, uykusuzluk, ağız kuruluğu, uyku hali, baş dönmesi, kabızlık, terleme, sinirlilik, halsizlik ve anormal ejakülasyon/orgazm'dır.

Yan etkilerin görülme sıklığı doza bağımlı olarak değişmektedir. Yan etkilerin şiddeti ve sıklığı genellikle tedaviye devam edilmesi ile azalır.

Farklı organ sistemlerinde;

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$),

Çok seyrek ($< 1/10,000$),

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gözlenen advers reaksiyonlar řu şekildedir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları :

Yaygın olmayan: Ekimoz, muköz membran kanaması.

Seyrek: Uzamış kanama zamanı, hemoraji, trombositopeni.

Çok seyrek: Kan diskrazileri (agranülositoz, aplastik anemi, nötropeni, pansitopeni dahil)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Yükselmiş serum kolesterol seviyeleri, kilo alımı veya kaybı.

Yaygın olmayan: Hiponatremi, yükselmiş karaciğer enzimleri.

Seyrek: Hepatit.

Çok seyrek: Prolaktin artışı.

Sinir sistemi bozuklukları:

Çok yaygın: Baş dönmesi, ağız kuruluğu, uykusuzluk, sinirlilik, uyku hali.

Yaygın: Anormal rüyalar, ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, hipertoni, parestezi, tremor.

Yaygın olmayan: Apati, halüsinasyon, miyoklonus, bozulmuş tat duyusu..

Seyrek: Ataksi, denge ve koordinasyon bozuklukları, konuşma bozuklukları (dizartri dahil), mani ve hipomani, nöroleptik malign sendrom benzeri etkiler, nöbet, serotonerjik sendrom.

Çok seyrek: Deliryum, ekstrapiramidal bozukluklar (diskinezi ve distoni dahil), tardiv diskinezi, psikomotor huzursuzluk/akatizi.

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın: Hipertansiyon, çarpıntı, vazodilatasyon.

Seyrek: Hipotansiyon/postural hipotansiyon, senkop, aritmi (taşikardi dahil).

Çok seyrek: Torsades de Pointes, QT uzaması, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon.

Solunum sistemi bozuklukları:

Yaygın: Dispne, esneme.

Çok seyrek: Pulmoner eozinofili.

Gastrointestinal bozukluklar :

Çok yaygın: Kabızlık, bulantı.

Yaygın: Anoreksi, iştahta azalma, diyare, dispepsi, kusma.

Yaygın olmayan: Diş gıcırdatma.

Seyrek: Gastrointestinal kanama.

Çok seyrek: Pankreatit.

Deri ve deri altı bozuklukları:

Çok yaygın: Aşırı terleme.

Yaygın: Kaşıntı, yüzde kızarıklık.

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, makülopapüler döküntüler, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi.

Seyrek: Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu.

Kas-iskelet sistemi, bağ-doku ve kemik bozuklukları:

Yaygın: Artralji, miyalji.

Seyrek: Kas spazmı.

Çok seyrek: Rabdomiyoliz.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:

Yaygın: Sık idrara çıkma.

Seyrek: Üriner retansiyon.

Üreme sistemi bozuklukları :

Çok yaygın: Anorgazmi, erektil disfonksiyon, anormal ejakülasyon/orgazm.

Yaygın: Libido azalması, impotans, menstrüel siklus bozuklukları.
Yaygın olmayan: Menoraji.
Seyrek: Galaktore.

Göz ile ilgili bozukluklar:

Yaygın: Anormal görme/akomodasyon, midriyazis, kulak çınlaması.

Kulak ile ilgili bozukluklar:

Yaygın:Kulak çınlaması.

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

Tedavinin kesilmesi için gereken zaman; doz, tedavi süresi ve hastaya bağlı olabilir (Bkz.Pozoloji ve uygulama şekli). Tedavinin aniden kesilmesi, dozun birden azaltılması veya kademeli olarak azaltılması ile ilgili semptomlar; hipomani, anksiyete, ajitasyon, sinirlilik, konfüzyon, uykusuzluk veya diğer uyku bozuklukları, halsizlik, uyuşukluk, parestezi, baş dönmesi, konvülsiyon, vertigo, baş ağrısı, kulak çınlaması, terleme, ağız kuruluğu, anoreksi, diyare, mide bulantısı ve kusma'dır. Kesilme reaksiyonlarının çoğunluğu hafiftir ve tedaviye gerek duyulmadan kendiliğinden kaybolur.

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası çalışmalarda özellikle diğer ilaçlar ve/veya alkol ile beraber yüksek dozda venlafaksin kullanımı ile; EKG değişiklikleri (QT aralığının uzaması, kalp bloğu, QRS uzaması), sinüs taşikardisi, ventriküler taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, vertigo, nöbet, serotonin sendromu ve uyku halinden komaya kadar olan bilinç bozuklukları bildirilmiştir.

Tedavisi: Venlafaksinin bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı halinde yeterli hava yolu, oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Genel destekleyici ve semptomatik tedaviler ve kardiyak monitorizasyon uygulanmalıdır.

Aspirasyon riski varsa kusma önerilmez.

Gastrik lavaj, semptomatik hastalarda veya yüksek dozda venlafaksin XR alımının hemen arkasından yapılmak üzere önerilebilir.

Aktif kömür kullanımı ilaç absorpsiyonunu kısıtlayabilir.

Diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve transfüzyonun yararı olmadığı düşünülmektedir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Diğer antidepresan

ATC kodu: N06AX16

Venlafaksin, selektif bir noradrenerjik-serotonerjik geri alım (reuptake) inhibitörüdür. Kimyasal olarak trisiklik, tetrasiklik veya diğer antidepresanlardan farklı, yeni bir antidepresandır. Preklinik çalışmalar, venlafaksin ve başlıca metaboliti olan o-desmetilvenlafaksin (ODV) kuvvetli serotonin (5-HT) ve norepinefrin geri alım inhibitörü ve zayıf dopamin geri alım inhibitörü olduğunu göstermiştir. Venlafaksin ve o-dv, sadece kronik olarak bu etkiyi gösteren trisiklik ajanların aksine, hem akut (tek doz), hem de kronik uygulamadan sonra β -adrenerjik duyarlılığı azaltır. Bu özellik, venlafaksin antidepresan etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Venlafaksin muskarinik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörlere *in vitro* ortamda hemen hemen hiçbir afinitesi yoktur. Bu

reseptörlerdeki farmakolojik aktivite diğer antidepresanlarla görülen antikolinergik, sedatif ve kardiyovasküler etkiler gibi çeşitli yan etkiler ile ilgili olabilir. Venlafaksinın monoamin oksidaz inhibitör aktivitesi yoktur.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Venlafaksin ve ODV sabit-durum konsantrasyonuna oral çoklu doz tedavisinde 3 gün içerisinde erişir. Venlafaksin ve ODV'nin ortalama±SD sabit-durum plazma klirensi sırasıyla 1.3±0.6 ve 0.4±0.2 l/sa/kg'dır, eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 5±2 ve 11±2 saat, dağılım hacmi sırasıyla 7.5±3.7 ve 5.7±1.8 l/kg. Venlafaksin ve ODV terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine minimum düzeyde bağlanır (sırasıyla %27 ve %30)

Emilim:

Tek doz uygulamadan sonra venlafaksin yaklaşık %92'si emilir ve yoğun bir ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak aktif metabolit olan O-desmetilvenlafaksin oluşur. Uzatılmış salımlı kapsül formunda uygulanan venlafaksin'in mutlak biyoyararlanımı, hemen salımlı tabletinki ile aynıdır; yaklaşık %40-45. Eşit dozlarda venlafaksin'in uygulanmasını takiben (günde iki kez hemen salımlı tablet veya günde bir kez uzatılmış salımlı kapsül) venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin'in eğri altı alanları (EAA) aynıdır. Uzatılmış salımlı kapsüllerin uygulanmasını takiben, venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 6-9 saatte ulaşır. Besinlerle birlikte alınmasının venlafaksin'in absorpsiyonu üzerine veya o-dv oluşumu üzerine etkisi yoktur.

Dağılım :

Venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %27 ve %30'dur. Bu özelliğinden dolayı, proteinlere bağlanma ile ilgili bir ilaç etkileşimi beklenmez.

Biyotransformasyon:

Venlafaksin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olur; en önemli aktif metaboliti o-dv'dir. Venlafaksin ayrıca N-desmetilvenlafaksin, N₂O-didesmetilvenlafaksin ve diğer minor metabolitlere dönüşür. In vitro çalışmalar O-desmetilvenlafaksin oluşumunun CYP2D6 tarafından katalize edildiğini, N-desmetilvenlafaksin'in CYP3A3/4 tarafından katalize edildiğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Venlafaksinın uzatılmış salım formülasyonu, ilacı sindirim sistemine yavaşça bırakan küreciklerden oluşur. Bu küreciklerin çözünmeyen kısmı elimine edilir ve feçeste görülebilir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum

Venlafaksin ve ODV 75-450 mg/kg doz aralığında lineer kinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve Cinsiyet:

Venlafaksinın farmakokinetiği yaş ve cinsiyete bağlı olarak önemli ölçüde değişmez. Sağlıklı kişilerde kronik uygulama sırasında birikim gözlemlenmemiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Venlafaksin ve metabolitleri büyük oranda böbrekler ile atılır. Yaklaşık %87 venlafaksin dozu 48 saat içerisinde idrarda değişmemiş ilaç olarak veya metabolitleri şeklinde atılır. Venlafaksin ve aktif metaboliti O-desmetilvenlafaksin (ODV) yarılanma ömürleri böbrek ve

karaciğer bozukluğu olan hastalarda artmıştır. Bu nedenle böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda, venlafaksin karsinogeneze neden olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Venlafaksin, yapılan birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda mutajenik bulunmamıştır. Venlafaksinin majör metabolitinin (ODV), insanlarda önerilen 225 mg/gün'lük venlafaksin dozunun yaklaşık 2-3 katı dozlarda uygulandığı bir hayvan çalışmasında, erkek ve dişi sıçanlarda fertilitenin azaldığı görülmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Şeker küreleri
Etil selüloz (E 462)
Hidroksipropil metil selüloz (E 464)
Dibutil sebakat talk (E 553b)
Oleik asit
Kolloidal anhidr silika
Hidroksipropil selüloz
Jelatin
Sodyum lauril sülfat
Gün batımı sarısı (E 110)
Kinolin sarısı (E 104)
Patent mavisi (E 131)
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren PVC/aluminyum blisterlerde

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine' uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Eczacıbaşı-Zentiva Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No.7
34394 Levent İstanbul
Tel: (0 212) 350 80 00
Faks: (0 212) 350 85 71

8. RUHSAT NUMARASI

31.12.2008-126/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ