

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENEGIS XR 37,5 mg Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Venlafaksin hidroklorür 42,42 mg (37,5 mg venlafaksin'e eşdeğer).

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum (sodyum klorür olarak) (9,052 mg).

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış Salımlı Kapsül

Kapsül dolgu maddesi olarak toprak sarısı ve beyaz kaplı pelletler bulunan, opak turuncu renkli başlık ve renksiz şeffaf gövdesi olan 3 numara büyüklüğündeki sert jelatin kapsül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Major depresyonun tedavisinde,
- Major depresyonun nüksünün ve yeni episodların engellenmesinde,
- Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tedavisinde,
- Sosyal fobi tedavisinde,
- Agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın görülen panik bozukluğu tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Major depresyon tedavisinde, major depresyon nüksünün ve yeni episodların engellenmesinde, 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 süre ile 37,5 mg/gün'lük dozla tedaviye başlanabilir. Gerekirse doz günde bir kez 150 mg'a yükseltilebilir. Gerekli durumlarda doz, günde bir kez 375 mg'a kadar da yükseltebilir. 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 VENEGIS XR'dır. Panik bozukluğun tedavisine ilk 4-7 gün, günde bir kez venlafaksin 37,5 mg alınarak başlanmalı ve daha sonraki günlerde günde bir kez 75 mg VENEGIS XR ile devam edilmelidir. Panik bozukluğu tedavisi için gerekli durumlarda doz günde bir kez 225 mg'a yükseltilebilir. Doz artışları yaklaşık 2 haftalık veya daha fazla aralıklarla yapılmalıdır, ancak 4 günden kısa aralıklarla yapılmamalıdır.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

VENEGIS XR'ın 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 VENEGIS XR'a geçebilirler. Ancak kişisel doz ayarlaması gerekli olabilir.

**Uygulama şekli:**

Her kapsül bir miktar sıvıyla alınmalıdır. Kapsülü bölmeyin, parçalamayın, çiğnemeyin ya da suyla karıştırmayın.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek ve karaciğer yetmezliği:**

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

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 10-70 ml/dk olan hastalarda venlafaksin'in toplam günlük dozu %25-50 oranında azaltılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında venlafaksin'in toplam günlük dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Diyaliz sırasında venlafaksin uygulanmamalıdır.

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

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki çocuklarda venlafaksin'in kullanımına bağlı yeterli deneyim yoktur.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda, ileri yaş sebebiyle mutad dozda ayarlama yapılması tavsiye edilmez. Ancak diğer tedavilerde olduğu gibi, yaşlı hastalarda venlafaksin kullanırken dikkatli olunmalıdır.

**İdame tedavisi:**

Depresyonun nüksünün ve yeni episodların engellenmesi için gerekli doz, başlangıç tedavisinde olduğu gibi günde bir kez 75 mg VENEGIS XR'dır.

Venlafaksin'in her hastadaki uzun dönem yararı, periyodik olarak değerlendirilmelidir. Akut majör depresyon vakalarının, genellikle birkaç ay veya daha uzun süre ile farmakolojik tedavi gerektiği kabul edilmektedir. Venlafaksin'in 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. 6 haftadan uzun süre venlafaksin kullanan hastalarda dozun kademeli olarak düşürülmesi için en az 2 haftalık bir periyod tavsiye edilir. Doz azaltma döneminin süresi uygulanan doz düzeyine, tedavinin süresine ve hastanın reaksiyonlarına bağlıdır.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık.
- MAO inhibitörü (MAOI) antidepressanlarla birlikte kullanım ya da irreversibl MAO'nun kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanım. MAOI tedavisine Venlafaksin'in tamamen kesilmesinden en az 7 gün sonra başlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.5).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Antidepressan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun arttırılma/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.**

**VENEGIS XR'ın söz konusu yaş gruplarından çocuklarda kullanılması önerilmez.**

**Mono amino oksidaz inhibitörleri (MAOI) kullanımının kesilmesinin hemen ardından venlafaksin kullanımına başlanması ve venlafaksin uzatılmış salım formülasyonunun kullanımının kesilmesini takiben hemen MAO inhibitörleri kullanımına başlanması ile bazıları ciddi olan advers reaksiyonlar bildirilmiştir. MAO inhibitörleri ve venlafaksine benzer farmakolojik özellikleri olan diğer antidepressanlarla 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 aralığı ile ilgili yukarıda bahsedilen öneriler, irreversible MAO inhibitörleri düşünülerek yapılmıştır. Reversible MAO inhibitörü olan moklobemid kullanımının kesilmesi ve venlafaksin tedavisine başlanması arasında geçmesi gereken zaman 14 günden az olabilir. Ancak, MAO inhibitörleri ile ilgili yukarıda bahsedilen advers reaksiyonların riskinden dolayı moklobemid'den venlafaksin tedavisine geçerken yeterli bir zaman aralığı verilmesi sağlanmalıdır. Moklobemid'in 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 üzerinden etkisi olan tüm ilaçlarda olduğu gibi, hastalar venlafaksin kullanırken alkol almamaları konusunda uyarılmalıdır.

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 uzatılmış salınım formülasyonunu kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hastalar kızarıklık, ürtiker veya benzer bir alerjik reaksiyon görüldüğünde doktorlarına başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Yaşlı hastalarda, diüretik kullanan hastalarda, dehidrat 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 hastalara suistimal riski vardır. Bu nedenle; tolerans girişimi, doz artırımı veya ilaç alışkanlığı gibi venlafaksin yanlı 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 kesinlikle kullanılmamalıdır.** Kadınlarda Torsades de Pointes oluşma riski erkeklerden daha fazla olabilir.

SSRI'lar ile birlikte kullanıldığında nadiren de olsa serotonin sendromu bildirilmiştir. Bu nedenle venlafaksin, klinik açıdan endike olmadıkça ve uzman tarafından önerilmedikçe SSRI'lar ile birlikte kombine olarak kullanılmamalıdır.

Venlafaksin kullanımına midriyazisis eşlik ettiği bildirilmiştir, bu sebeple artmış intra-oküler basınca ya da dar açılı glokom riskine maruz kalan hastalar yakından izlenmelidir.

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. Bu sebeple kanamaya eğilimli hastalarda, diğer seratonin-geri alım inhibitörleri gibi venlafaksin dikkatli kullanılması önerilir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda en az 3 ay venlafaksin tedavisi gören hastaların %5.3'ünde serum kolesterol düzeylerinde klinik açıdan anlamlı artışlar görülmüştür. Uzun süreli tedavi sırasında serum kolesterol düzeylerinin ölçümü düşünülmelidir.

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

Her kapsül 9,052 mg sodyum (sodyum klorür olarak) içerir. Bu değer eşik değerinin altında olduğu için herhangi bir yan etki gözlenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

MAOI:

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

Serotonerjik ilaçlar:

Venlafaksin bilinen etki mekanizmasına ve serotonerjik sendrom potansiyeline dayanarak, venlafaksin, serotonerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyebilecek ilaçlarla (triptanlar, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve lityum gibi) birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

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 desipramin EAA, Cmaks ve Cmin değerlerinde yaklaşık %35'lik bir artış gözlenir. 2-OH-desipraminin EAA değerleri ise 2.5-4.5 kat artar. İmipramin, venlafaksin ve O-desmetil venlafaksin (ODV) farmakokinetiğini etkilemez.

#### Haloperidol:

Venlafaksin ile birlikte 2 mg tek doz haloperidol kullanılması sonucunda haloperidol'ün renal klerensinin %42 azalmasına, EAA'nın %70 ve Cmaks'ın %88 artmasına neden olmuştur. Eliminasyon yarı-ömrü değişmeden kalmıştır.

#### Diazepam:

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

#### Alkol:

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

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

#### Simetidin:

Simetidin, venlafaksin ilk geçiş metabolizmasını inhibe etmektedir. Ancak sistemik dolaşımında daha fazla miktarda bulunan ODV oluşumu ya da eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu sebeple venlafaksin, simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlaması gerekmemektedir. Yaşlı hastalarda ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

#### Sitokrom P450 izoenzimleriyle metabolize olan ilaçlar:

In vitro ve in vivo çalışmalar venlafaksin aktif metaboliti, ODV'ye birçok antidepresan ilacın metabolizmasında görülen genetik polimorfizimden 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. Sonuçta venlafaksin plazma konsantrasyonu artar, aktif metabolitinin konsantrasyonu düşer. CYP2D6 inhibitörlerinden 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 ODV'nin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.

#### Sitokrom P450 izoenzimleriyle metabolize olan diğer ilaçlar üzerinde venlafaksin etkisi:

Çalışmalar venlafaksin CYP2D6'nın oldukça zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Venlafaksin CYP1A2, CYP2C9 ya da CYP3A4'ü inhibe etmez.

Bu durum; alprozolam (CYP3A4), kafein (CYP1A2), karbamezepin (CYP3A4) ve diazepam (CYP3A4 ve CYP2C9) ilaçları ile yapılan in vivo çalışmaları ile teyid edilmiştir.

**Metoprolol:**

Metoprolol, venlafaksin ve ODV'nin farmakokinetiğini etkilemez.

**Varfarin:**

Venlafaksinin eklenmesinden sonra varfarin alan hastalarda PT ve INR'deki artışlar dahil antikoagülan etkilerin güçlendiği gözlenmiştir.

**İndinavir:**

İndinavir, venlafaksin ve ODV'nin farmakokinetiğini etkilemez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

**Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar:**

Venlafaksin'inin ve ODV'nin proteine bağlanma oranı düşük olduğundan (sırasıyla, %27 ve %30) bu düzeyde bir ilaç etkileşimi olası değildir.

Venlafaksin'inin 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'inin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Venlafaksin'inin güvenirliliği gebelerde kanıtlanmamıştır. VENEGIS XR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **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 hastanelerde daha uzun süre kalmayı gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

### **Laktasyon dönemi**

Venlafaksin ve metabolitinin ODV anne sütüne geçtiğinden, venlafaksin tedavisi kesilmeli veya emzirmekten vazgeçilmelidir.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Sıçanlarda 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'in sağlıklı gönüllülerde psikomotor, kognitif ya da kompleks davranış tepkilerini etkilememiştir. Ancak psikoaktif ilaçlar, düşünme, karar verme ve motor becerilerini 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, sersemlik hali, kabızlık, terleme, sinirlilik, asteni ve anormal ejakülasyon/orgazm. Yan etkilerin görülme sıklığı doza bağımlı olarak değişmektedir. Yan etkilerin şiddeti ve sıklığı genellikle devam edilmesiyle azalır.

Farklı organ sistemlerinde;

|                |   |
|----------------|---|
| Çok yaygın     | ≥1/10   |
| Yaygın         | <1/10 ila ≥1/100                                |
| Yaygın olmayan | <1/100 ila ≥1/1,000                             |
| Seyrek         | <1/1,000 ila ≥1/10,000                          |
| Çok seyrek     | <1/10,000                                       |
| Bilinmiyor     | (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) |

gözlenen yan etkiler şu şekildedir:

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Yaygın olmayan: | Ekimoz, mukoz membran kanaması,   |
| Seyrek:         | Uzamış kanama süresi, hemoraji, trombositopeni,                                 |
| Çok seyrek:     | Kan diskrazisi (agranülositoz, aplastik anemi, nötropeni ve pansitopeni dahil). |

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Yaygın:         | Serum kolesterol artışı, kilo artışı ya da kaybı, |
| Yaygın olmayan: | Hiponatremi, karaciğer enzimlerinin artışı,       |
| Seyrek:         | Hepatit,  |
| Çok seyrek:     | Prolaktin artışı.                                 |



### **Sinir sistemi bozuklukları**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Çok yaygın:     | Sersemlik hali, ağız kuruluğu, uykusuzluk, sinirlilik, uyku hali,   |
| Yaygın:         | Anormal rüyalar, ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, hipertoni, parastezi, tremor,   |
| Yaygın olmayan: | Apati, halüsinasyonlar, miyoklonus, bozulmuş tat duygusu,   |
| Seyrek:         | Ataksi, denge ve koordinasyon bozuklukları, disartria dahil konuşma bozuklukları, mani veya hipomani, nöroleptik malin sendrom benzeri etkiler, epileptik nöbetler, serotonerjik sendrom, |
| Çok seyrek:     | Delirium, diskinezi ve distoni dahil ekstrapiramidal hastalıklar, tardiv diskinezi, psikomotor hareketlilik/akatizi.  |

### **Kardiyak bozukluklar**

|             |  |
|-------------|--|
| Yaygın:     | Hipertansiyon, çarpıntı, vazodilatasyon,   |
| Seyrek:     | Hipotansiyon/postüral 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, iştah azalması, diyare, dispepsi, kusma, |
| Yaygın olmayan: | Bruksizm,  |
| Seyrek:         | Gastrointestinal kanama,                           |
| Çok seyrek:     | Pankreatit.  |

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Çok yaygın:     | Aşırı terleme,  |
| Yaygın:         | Kaşıntı, yüzde kızarıklık,  |
| Yaygın olmayan: | Anjiyoödem, makülopapüler döküntüler, ürtiker, ışığa duyarlılık 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 bozukluğu,       |
| Yaygın olmayan: | Menoraji,  |
| Seyrek:         | Galaktore.   |

### **Göz ile ilgili bozukluklar**

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| Yaygın: | Anormal görüş/akomodasyon, midriazis. |
|---------|---------------------------------------|

### **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 kusmadır. Kesilme reaksiyonlarının çoğunluğu hafiftir ve tedavi 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 ve ventriküler taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, vertigo, nöbet, seratonin sendromu ve uyku halinde komaya kadar olan bilinç bozuklukları bildirilmiştir.

Geriyeye dönük yayınlanmış çalışmalar, venlafaksinın SSRI'lara oranla daha fazla, trisiklik antidepresanlara oranla ise daha az sayıda aşırı doza bağılı ölüme yol açtığına işaret etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, venlafaksinle tedavi edilen hastaların SSRI'larla tedavi edilenlere oranla intihar risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Aşırı doza bağılı ölümlerin ne kadarının venlafaksin toksisitesine, ne kadarının venlafaksin alan hastaların diğere özelliklerine bağılı olduğu açık değildir. Aşırı doz riskini azaltmak için, venlafaksin, iyi hekimlik uygulamasına uygun biçimde, mümkün olan en düşük miktarlarda reçete edilmelidir.

Tedavisi: Venlafaksin'in 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 uzatılmış salınım formülasyonu alınımının 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: Diğere antidepresanlar

ATC: NO6A X16

Venlafaksin, selektif bir noradrenerjik-serotonik geri alım (reuptake) inhibitörüdür. Kimyasal olarak trisiklik, tetrasiklik veya diğere antidepresanlardan farklı, yeni bir antidepresandır. Preklinik çalışmalar, venlafaksin ve başlıca metaboliti olan ODV'nin kuvvetli serotonin (5-HT) ve norepinefrin geri alım inhibitörü ve zayıf dopamin geri alım inhibitörü olduğunu göstermiştir. Venlafaksin ve ODV, sadece kronik olarak bu etkiyi gösteren trisiklik ajanların aksine, hem akut (tek doz), hem de kronik uygulamadan sonra  $\beta$ -adrenerjik duyarlılığı azaltır. Bu özellik, venlafaksin antidepresan etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Venlafaksin muskarinik, histaminergik ve adrenerjik reseptörlere in vitro ortamda hemen hemen hiçbir afinitesi yoktur. Bu reseptörlerdeki farmakolojik aktivite diğere antidepresanlarla görülen antikolinergik, sedatif ve kardiyovasküler etkiler gibi çeşitli yan etkiler ile ilgili olabilir. Venlafaksin 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  $\pm$  SD sabit-durum plazma klerensi sırasıyla  $1.3 \pm 0.6$  ve  $0.4 \pm 0.2$  l/sa/kg'dır. Eliminasyon yarı ömrü sırasıyla  $5 \pm 2$  ve  $11 \pm 2$  saat, dağılım hacmi sırasıyla  $7.5 \pm 3.7$  ve  $5.7 \pm 1.8$  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 ODV oluşur. Uzatılmış salımlı kapsül formunda uygulanan venlafaksin mutlak biyoyararlanımı, hemen salımlı tabletinki ile aynıdır: yaklaşık %40-45. Eşit dozlarda venlafaksin uygulanmasını takiben (günde iki kez hemen salımlı tablet veya günde bir kez uzatılmış salımlı kapsül) venlafaksin ve ODV'in eğri altındaki alanları (EAA) aynıdır. Uzatılmış salımlı kapsüllerin uygulanmasını takiben, venlafaksin ve ODV doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 6-9 saatte ulaşır. Besinlerle birlikte alınmasının venlafaksin absorpsiyonu üzerine veya ODV oluşumu üzerine etkisi yoktur.

### Dağılım:

Venlafaksin ve ODV'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 ODV'dir. Venlafaksin ayrıca N-destmetil venlafaksin, N<sub>2</sub>O-didesmetil venlafaksin ve diğer minör metabolitlere dönüşür. İn vitro çalışmalar ODV oluşumunun CYP2D6 tarafından katalize edildiğini, N-destmetil venlafaksin'in CYP3A3/4 tarafından katalize edildiğini göstermektedir.

### Eliminasyon

Venlafaksin'in uzatılmış salımlı formu ilacı yavaşça sindirim kanalına serbestleyen kürecikler içermektedir. Bu küreciklerin çözünmeyen bölümü atılmaktadır ve dışkıda görülebilir.

### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaş ve Cinsiyet

Hastanın yaşı ve cinsiyetinin venlafaksin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Sağlıklı deneklerde kronik uygulama sırasında venlafaksin ve ODV'nin birikme yapmadığı gözlenmiştir.

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Venlafaksin ve metabolitleri büyük oranda böbrekler ile atılır. 48 saat içerisinde yaklaşık %87 venlafaksin dozu değişmemiş ilaç olarak veya metabolitleri şeklinde atılır.

Venlafaksin ve aktif metaboliti O-desmetil venlafaksin (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 bir çok in vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenik bulunmamıştır. Venlafaksin 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 gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz

Sodyum klorür

Etilselüloz

Talk

Dimetikon

Potasyum klorür

Kopovidon

Susuz koloidal silika

Ksantan zımkı

Sarı demir oksit (E172)

Eritrosin FD ve C Kırmızı 3

İndigo karmin FD ve C Mavi 2

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Jelatin.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

Nemden korumak için orijinal ambalajında ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PVdC/Al blister ve karton kutuda 28 kapsül

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : EGIS İLAÇLARI LTD. ŞTİ.  
**Adresi** : Ekinciler cad. No: 1 Kat:2  
34810 Kavacık-Beykoz/İSTANBUL  
**Telefon no** : (0216) 680 29 29  
**Faks no** : (0216) 680 13 61  
**E-posta** : egisinfo@egisturkey.com

### **8. RUHSAT NUMARASI**

125/57

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**